FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Année 1963 N° 2

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Claude RIBY

né le 18 Décembre 1932, à Saint-Firmin (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le : 25 JUIN 1963

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT PAR L'HYPOSULFITE DE CHOLINE DES MANIFESTATIONS D'INTOLÉRANCE PROVOQUÉES PAR L'ÉTHIONAMIDE

(1314 Th)

Président : M. le Professeur Emile ARON, *Doyen de la Faculté*

BEAUVAIS
IMPRIMERIE COMMERCIALE DE L'OISE
3, Boulevard Aristide-Briand

1963

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Année 1963 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Claude RIBY

né le 18 Décembre 1932, à Saint-Firmin (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT PAR L'HYPOSULFITE DE CHOLINE DES MANIFESTATIONS D'INTOLÉRANCE PROVOQUÉES PAR L'ÉTHIONAMIDE

(1314 Th)

Président : M. le Professeur Emile ARON, *Doyen de la Faculté*

BEAUVAIS
IMPRIMERIE COMMERCIALE DE L'OISE
3, Boulevard Aristide-Briand

—

1963

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549621_0025

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Doyen : Professeur Emile ARON

Secrétaire : X...

PROFESSEURS TITULAIRES

ARDOUIN	*Clinique Oto - Rhino - Laryngologique*
ARNAUD	*Bactériologie*
ARON	*Clinique Médicale*
BARRE	*Chimie-Pharmacie*
BONNIN	*Histologie*
BOULARD	*Hygiène et Hydrologie*
DESBUQUOIS	*Clinique Médicale Infantile*
DURAND	*Matière Médicale*
FROMENTY	*Clinique Neurologique et Psychiatrique*
GARESTIER	*Histoire Naturelle*
GAUTIER	*Thérapeutique*
GOUAZE	*Anatomie*
HUSSENSTEIN	*Clinique Chirurgicale Orthopédique*
LIEFFRING	*Médecine opératoire*
RICHARD	*Clinique Obstétricale et Gynécologique*
ROUZAUD	*Pathologie Médicale*
VACHER	*Médecine Légale*
VANDOOREN	*Pathologie Chirurgicale*
VIALAR-GOUDOU	*Pharmacie Galénique*
VIALLE	*Clinique Chirurgicale*

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

VARGUES	*Bactériologie*

PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES

BARS	*Médecine Légale*
BLANPIN	*Médecine Générale*
BRIZON	*Urologie*
CASTAING	*Orthopédie*
COMBESCOT	*Zoologie*
CROUZAT-REYNES	*Physique-Pharmacie*
FABIANI	*Toxicologie*
GLORION	*Chirurgie Générale*
GRENIER	*Maladies Infectieuses*
GUERIN	*Physique Médicale*
HALOT	*Chimie Générale*
HARRICHAUX	*Physiologie*
JOBARD	*Anatomie Pathologique*
LEROUX	*Hématologie*
MAILLET	*Histologie*
NEEL	*Pathologie Expérimentale*
PICARD	*Biochimie*
SCHMITT	*Pharmacologie*
SIZARET	*Clinique Neurologique et Psychiatrique*
SOUTOUL	*Anatomie*
TABARY	*Hygiène*
THOUVENOT	*Physiologie*

CHEFS DE TRAVAUX

CHANTEPIE	*Anatomie*
DEMARET	*Histoire Naturelle*
DENIS	*Chimie Pharmacie*
LUTIER	*Médecine Légale*
MICHON	*Pharmacie* (4e année)
THARANNE	*Histologie*

ASSISTANTS

BENATRE	*Anatomie Pathologique*
BLUSSON	*Toxicologie*
BONNET	*Pharmacie* (4e année)
BRAULT	*Zoologie*
BRETANDEAU	*Pharmacodynamie*
BUDAN de RUSSE	*Biochimie*
CHENIEUX	*Histoire Naturelle*
FOURNERET	*Matière Médicale*
LACORD-BONNEAU	*Biochimie*
LEBRETON de VONNE	*Biochimie*
MORAUD	*Bactériologie*

ASSISTANTS NOUVEAU REGIME

ACEZAT	*Physiologie*
GARDAIS	*Biochimie*
SAFT	*Physiologie*
THUREAU	*Physique*

MONITEURS

BASTARAUD	*Anatomie*
CLARA	*Histologie*
GROUSSIN	*Physique*
GROUSSIN	*Physiologie*
LORTHOLARY	*Histologie*
MORELLE	*Biochimie*
PELLETIER	*Anatomie*
PLISSON	*Anatomie*
QUINTARD	*Physique*
ROUSSEAU	*Histologie*

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

BREE	*Clinique Médicale Infantile*
BUCHET	*Clinique Chirurgicale*
CARRAT	*Clinique O.R.L.*
DELANEAU	*Clinique Chirurgicale Orthopédique*
JEZEGABEL	*Clinique Ophtalmologique*
LAMBUSIER	*Clinique Médicale*
POMMIER	*Clinique Obstétricale*

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

BOISRAME R.	*Stomatologie*
BOISRAME M.	*Obstétrique*
FRANÇOIS	*Dermatologie*
MOURAY	*Biochimie*
PASTY	*Cryptogamie*

A MA FEMME CHRISTIANE

A MON FILS JEAN-PHILIPPE

A la Mémoire de Mon Père.

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Emile ARON

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Tours.

Qu'il nous soit permis de le remercier ici du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre Thèse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur VARGUES
Professeur à titre personnel
Docteur ès-Sciences

Monsieur le Professeur MAILLET
Maître de Conférences - Agrégé d'Histologie
Docteur ès-Sciences.

Monsieur le Professeur NEEL
Chef de Service
Agrégé de Pathologie Expérimentale

A Monsieur le Docteur R. LE ROCHAIS

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Joseph
Ancien Médecin des Hôpitaux d'Angers
Médecin-Directeur du Sanatorium Bel-Air

Qui nous a aidé de ses précieux conseils à la réalisation de notre Thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur A. DESJARDIN

Médecin au Sanatorium Bel-Air

Qui nous a suggéré le sujet de cette Thèse et nous a guidé dans l'élaboration de ce travail.

Avec l'expression de ma reconnaissante et sincère sympathie.

A mon Camarade d'Internat Jean-Louis DUTHIL

A Monsieur le Docteur Georges BEAUCHANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Bordeaux

Maître de Conférence, Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

Qui m'a initié à la Phtisiologie et dont je n'oublierai jamais l'enseignement.

Avec toute ma gratitude et l'expression de ma fidèle sympathie.

A Monsieur le Docteur Pierre DUSSOUIL

Médecin-Adjoint du Service de Pneumo-Phtisiologie
du Centre Hospitalier et Universitaire de Poitiers

En témoignage de respectueuse amitié.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

et du

CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE

En Respectueux Hommage

PLAN D'ETUDE

I. - INTRODUCTION

II. - L'HYPOSULFITE DE CHOLINE

1. Caractères généraux
2. Propriétés thérapeutiques
3. Indications.

III. - ETUDE CLINIQUE :

A) *Les manifestations d'Intolérance à l'Ethionamide*

1. Toxicité et Tolérance à l'Ethionamide.
2. Circonstances d'apparition de ces manifestions d'intolérance.
   — Facteurs favorisants.
   — Date d'apparition.
   — Variation en fonction des autres substances tuberculostatiques associées.
3. Manifestations cliniques et biologiques des intolérances.
   1. Manifestations digestives.
   2. Manifestations cutanéo-muqueuses.
   3. Troubles endocriniens.
   4. Manifestations neuro-psychiques.
4. Physio-Pathogénie.
5. Traitements préventif et curatif.

B) *Résultats obtenus par l'administration d'Hyposulfite de Choline* (Etude de 23 observations).

C) *Analyse des résultats.*

IV. - CONCLUSIONS.

V. - BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Depuis son introduction en thérapeutique phtisiologique, l'Ethionamide (1314 Th) s'est montrée d'une remarquable efficacité. Les très nombreux travaux qui lui ont été consacrés dans le monde depuis 1956 en témoignent et ont permis de la classer parmi les médicaments antituberculeux majeurs aux côtés de l'Isoniazide et de la Streptomycine. Utilisée d'abord comme médicament de relais des tuberculoses anciennes antibiorésistantes, elle fait également maintenant partie du traitement d'attaque des tuberculoses récentes, associée à d'autres substances antituberculeuses. La concordance des brillants résultats thérapeutiques, obtenus par l'Ethionamide est si remarquable que sa grande efficacité n'est plus à démontrer.

Dès les premiers essais chimiques divers auteurs ont signalé que l'Ethionamide (ou Thioamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique) était médiocrement tolérée, bien qu'elle apparut très peu toxique pour les organes hématopoïétiques, le foie et les reins. En effet, les incidents ou accidents d'intolérance, rapidement inventoriés sont de divers ordres : digestifs, cutanéo-muqueux, neuropsychiques, rhumatismaux et endocriniens. Toutefois, tous les auteurs ont été frappés d'emblée par le fait que l'Ethionamide détermine chez près de 50 % des sujets traités des troubles digestifs. Souvent ces derniers sont d'une intensité telle qu'ils obligent à cesser l'administration de cet antibiotique. Cette médiocre tolérance digestive empêche d'utiliser l'Ethionamide d'une façon systématique chez tous les malades qui pourraient en bénéficier. Elle limite considérablement le champ d'utilisation de ce médicament tuberculostatique qui est doué par ailleurs d'une efficacité de premier ordre.

Certains auteurs ont cherché à faire tolérer l'Ethionamide en activant leurs recherches dans trois différents domaines :

— Recherche de la meilleure voie d'administration.

— Recherche d'une posologie quotidienne minima efficace.

— Recherche de traitements des incidents et accidents d'intolérance.

La recherche de médicaments palliatifs des manifestations d'intolérance à l'Ethionamide a plus particulièrement retenu notre attention d'où l'intérêt que nous avons porté à l'hyposulfite de choline, principal objet de cette étude. L'hyposulfite de choline nous a semblé être une substance capable d'améliorer considérablement la tolérance de l'Ethionamide et de permettre ainsi son utilisation chez tous les malades justiciables de ce médicament tuberculostatique majeur.

HYPOSULFITE DE CHOLINE*

Avant de décrire les troubles d'intolérance consécutifs à l'administration d'Ethionamide et d'envisager les remèdes que nous pouvons préconiser, il convient de rappeler très brièvement les propriétés de l'Hyposulfite de Choline.

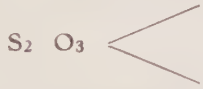
Nous étudierons donc sucessivement :

— ses caractères généraux,
— ses propriétés thérapeutiques,
— ses indications.

I. Caractères généraux

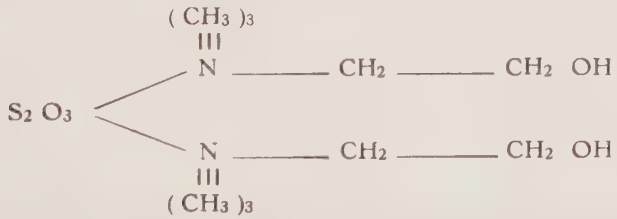
1) *Composition chimique*

L'Hyposulfite de Choline est une substance chimiquement définie résultant de la combinaison d'un radical hyposulfite :



et de deux radicaux Choline.

La formule de l'Hyposulfite étant :



Ce corps résultant de la combinaison de la choline et de l'hyposulfite de sodium est chimiquement bien défini. Diverses preuves chimiques montrent que l'Hyposulfite de Choline n'est ni un mélange ni une association mais une combinaison chimiquement pure.

---

* Commercialisé sous le nom d'Hyposulfite de Choline Tétard par le Laboratoire de Médecine Expérimentale G. Tétard.

a) Impossibilité de déceler en quantité appréciable dans un échantillon ou une solution d'Hyposulfite de Choline, aucun ion étranger tel que Na, Ca, Mg, etc. Il en est de même pour les chlorures, les sulfates.

b) L'acide hyposulfureux n'existe pas à l'état libre ce qui élimine également la possibilité d'un mélange.

c) L'ion hyposulfureux peut être dosé directement à l'Iode comme dans le cas de l'hyposulfite minéral.

d) Son poids moléculaire est de 320.

2) *Stabilité*

L'Hyposulfite de Choline se présente sous forme de cristaux blancs hygroscopiques parfaitement solubles en phase aqueuse (ce qui garantit sa diffusion rapide dans l'organisme) et fondant à 184°.

C'est un combiné parfaitement stable qui résiste à plusieurs heures de chauffage à l'étuve à 80-100° sans altération ni décomposition. Il n'est pas sensible à la lumière. L'Hyposulfite de Choline contient approximativement 65 % de choline et 35 % d'hyposulfite.

3) *Identification de l'Hyposulfite de Choline*

— Par son point de fusion (184°).

— Par les réactions classiques de l'Hyposulfite.

— Par la précipitation de choline sous forme de silicotungstate.

— Par détermination de son poids moléculaire : P M 320.

4) *Toxicité*

La recherche de la toxicité de l'Hyposulfite de Choline a été faite par le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments qui a utilisé la souris comme animal d'expérience et qui a établi la faible toxicité du produit. En effet, per os aux doses de 1 g 50 par kilo et par jour on n'observe aucun trouble chez la souris.

Par voie sous-cutanée la Dose Léthale qui a été déterminée chez la souris est de 0,875 gr. par kg de poids. La toxicité est donc très faible.

L'expérimentation clinique a confirmé cette faible toxicité de l'Hyposulfite de Choline, médicament toujours bien toléré qui n'entraîne ni manifestations douloureuses épigastriques, ni troubles de transit.

5) *Présentation pharmaceutique*

L'Hyposulfite de Choline est présenté sous forme de comprimés dragéifiés de couleur blanche, dosés à 0,250 gr. de produit actif par unité. Ces comprimés sont conditionnés en flacons de 60 unités. La conservation est facile à condition de refermer hermétiquement le flacon après usage, car les propriétés hygroscopiques de l'Hyposulfite de Choline sont grandes.

II. Propriétés thérapeutiques

L'Hyposulfite de Choline tire ses propriétés de l'action de ses deux constituants :

— le radical hyposulfite,

— la choline.

L'Ion Hyposulfite apporte à l'organisme un élément indispensable à la vie cellulaire : le Soufre. Le Soufre qui, depuis longtemps, est utilisé en thérapeutique, conserve une place de choix dans les thérapeutiques hépato-biliaires lorsqu'il est administré à l'état d'Hyposulfite. L'Hyposulfite de Sodium surtout a fait l'objet de multiples travaux qui ont permis de mettre en évidence ses principales propriétés :

1) Par son *pouvoir d'oxydo-réduction :* il participe à la régulation de la nutrition cellulaire. Il stimule les phénomènes de sulfoconjugaison en participant à la conjugaison des phénols venus de l'intestin, en augmentant le taux de soufre oxydé et la richesse en soufre du foie, en abaissant le taux de la tyramine des néphrétiques et des hypertendus.

2) *Propriétés hépatiques :*

* action stimulante des fonctions hépatiques par augmentation du taux de glutathion hépatique, substance indispensable au bon fonctionnement hépatique (Léon Binet et Arnaudet) et effet cholagogue (Lebduska) ;
* actions anti-stéatosiques ;
* effet protecteur de la fonction glycogénique du foie.

3) *Autres propriétés :*

* pouvoir désintoxicant : il protège le foie contre l'intoxication par de nombreuses substances toxiques ;
* son action désensibilisante le fait utiliser dans les maladies allergiques ;
* action eutrophique sur les bronches, car quelle que soit sa voie d'administration il est éliminé par la muqueuse respiratoire. Il constitue un désinfectant et un expectorant ;
* action anti-rhumatismale.

La Choline est un facteur lipotrope connu depuis 30 ans. Son action lipotrope a fait l'objet de nombreux travaux mais son mécanisme d'action reste discuté. Elle augmenterait la synthèse des phospholipides à partir des acides gras, en activant au niveau du foie le cycle métabolique des phospholipides. La Choline est une des meilleures substances lipotropes capables d'empêcher le dépôt des lipides dans le foie ou d'en accélérer la disparition. Ainsi est réalisée une meilleure utilisation des lipides hépatiques et un renouvellement accéléré du phosphore fixé. La Choline effectue la synthèse de la lécithine, indispensable au transport des graisses du foie vers les tissus.

* Son action antistéotosique a été également prouvée dans les stéatoses nutritionnelles, expérimentales ou cliniques.
* La Choline favorise enfin le stockage des vitamines dont le foie est le réservoir le plus important et permet une meilleure utilisation des vitamines liposolubles en favorisant l'absorption intestinale des graisses.

L'Hyposulfite de Choline est donc une médication polyvalente dont les propriétés ne résultent pas seulement d'une addition des actions propres de ses deux constituants mais d'une synergie médicamenteuse qui se traduit par un renforcement réciproque de l'action thérapeutique de chacun de ses ions. L'Hyposulfite de Choline est donc un médicament de choix des affections hépato-biliaires.

L'Hyposulfite de Choline est doué d'une triple action :

1) *Action cholérétique légère :*

Des expériences réalisées dans les laboratoires du Pr. Debray, sur le rat anesthésié et thermorégulé, il résulte que l'Hyposulfite de Choline provoque une augmentation du flux biliaire de l'ordre de 10 % tandis que la composition de la bile sécrétée reste constante.

Si cette action cholérétique est légère, elle permet par contre d'utiliser ce médicament pendant de longues années sans avoir les inconvénients que provoquent les thérapeutiques douées de propriétés cholérétiques intenses.

2) *Action cholécystokinétique.* Action étudiée chez l'homme par de Saint-Fuscien qui a pratiqué des cholécystographies en série avant et après absorption d'Hyposulfite de Choline. L'action vésiculaire de ce médicament est constante, se traduisant constamment par une contraction vésiculaire qui est prouvée par :

— des modifications de surface, mesurées par calques sur papier millimétré,

— la visualisation du cystique et du cholédoque,

— la modification des formes de la vésicule qui devient plus globuleuse,

— l'ascension du fond vésiculaire,

— le passage duodénal du produit opaque.

La contraction de la vésicule est maximum à la 15e ou 30e minute, suivie d'une décontraction progressive avec retour au volume initial, dans un délai d'une heure. L'Hyposulfite de Choline possède donc une action cholécystokinétique constante qui n'est pas suivie de spasme vésiculaire durable.

3) *Action cholestérolytique.* — L'Hyposulfite de Choline provoque généralement un abaissement du cholestérol total. Il améliore le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total en augmentant la fraction estérifiée du cholestérol sanguin aux dépens de la fraction libre, car il favorise la synthèse hépatique des phospholipides.

III. Indications

De l'exposé ci-dessus des propriétés découlent les principales indications thérapeutiques de l'Hyposulfite de Choline. Ce sont :

1) *Les syndromes d'insuffisance hépatique* par hépatite infectieuse ou par cirrhose (d'origine éthylique ou autre). L'action est remarquable sur les séquelles d'hépatite virale. Les troubles dyspeptiques des éthyliques sont rapidement amendés. C'est l'un des médicaments adjuvants classiques des ictères par hépatite.

2) *Les lithiases biliaires médicales* : grâce à son action cholécystokinétique il apporte une cédation des phénomènes douloureux au cours des cholécystites chroniques.

3) *Les dyskinésies biliaires* : il en améliore les douleurs de l'hypocondre droit, les manifestations dyspeptiques et les migraines.

4) *Les troubles du métabolisme lipidique* des pléthoriques et des éthyliques - Stéatoses hépatiques éthyliques ou d'autre origine - Etats précirrhotiques - Stéatose hépatique et vasculaire des obèses.

5) *Les hypercholestérolémies* et leurs manisfestations vasculaires.

6) *Certaines manifestations allergiques* : prurit, urticaire, eczémas, acné, dermatoses professionnelles (gale du ciment, dermatose du bois, œdème de Quincke - migraines et céphalées d'origine anaphylactique.

7) Il faut ajouter à ces indications celles des *manifestations d'intolérance à l'Ethionamide* que nous nous proposons de préciser particulièrement dans cette étude.

ETUDE CLINIQUE

Notre étude comporte deux parties :

- Dans une première partie, l'étude de 65 observations de malades hospitalisés au Sanatorium Bel-Air nous a permis de donner une description clinique des diverses manifestations d'intolérance à l'Ethionamide, que nous avons pu observer. Nous donnons par la suite un aperçu des traitements curatifs et préventifs de ces troubles d'intolérance, règles que plusieurs années d'expérience nous ont permis d'établir.

- La deuxième partie de cette étude porte sur 23 sujets qui, ayant présenté ces manifestations d'intolérance à l'Ethionamide, ont été traités par l'Hyposulfite de Choline. Ces 23 observations sont suivies d'une analyse des résultats obtenus.

LES MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE A L'ETHIONAMIDE

Avant d'entreprendre une description des troubles consécutifs à l'administration d'Ethionamide, il s'impose de distinguer comme pour tout médicament, tolérance médiocre et toxicité.

Toxicité et tolérance à l'Ethionamide

D'après N. Rist (l'activité antituberculeuse de l'Ethionamide — dans Progrès de l'Exploration de la Tuberculose, 1960) : « Tous les auteurs « sont d'accord pour relever l'absence de toxicité de l'Ethionamide aux « doses thérapeutiques usuelles de 0,75 à 1 gr. par jour et pour insister « sur les troubles de tolérance digestive ».

L'absence de toxicité proprement dite a été étudiée dans les domaines suivants : hépatique, rénal, sanguin.

— *Fonctions hépato-biliaires :* aucun ictère n'a été observé. La recherche systématique des sels et pigments biliaires dans les urines est restée négative. La bilirubinémie reste normale.

— *Fonctions rénales :* les recherches systématiques d'albuminurie et de modification du culot urinaire est restée négative.

— *Fonctions hématapoïétiques :* peu de modifications notables de la formule sanguine ; Tacquet et Macquet signalent une tendance à la leucopénie uniquement chez les malades traités per os et quelques cas d'éosinophilie sanguine transitoire.

— *Des effets neurotoniques* existent, comme nous le verrons, surtout des troubles psychiques, mais qui régressent immédiatement en cas d'interruption du traitement.

N. Rist conclut ainsi : « Les complications toxiques du 1314 Th n'entrent pas en ligne de compte lorsqu'on discute de l'opportunité d'instaurer ou de prolonger un traitement. En revanche, les troubles de tolérance jouent très fréquemment un rôle important... ». Les incidents thérapeutiques rencontrés au cours de l'Ethionamidothérapie sont donc des manifestations d'intolérance plus fréquentes qu'intenses, plus transitoires que durables et toujours réversibles.

CIRCONSTANCES D'APPARITION DES MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE A L'ETHIONAMIDE

Au moment d'entreprendre notre étude sur le traitement par l'Hyposulfite de Choline des troubles provoqués par l'Ethionamide, nous avons d'abord voulu préciser quelles étaient la fréquence et l'intensité de ces manifestations en fonction de divers facteurs : l'âge des malades, la présence des tares associées dans leurs antécédents et selon le type d'association de substances tuberculostatiques employées.

Nous avons donc rassemblé les observations concernant les 65 malades hospitalisés au Sanatorium qui étaient traités à l'Ethionamide. Il s'agit uniquement de sujets masculins adultes. Nous avons classé ces malades selon leur âge en trois catégories :

— *Catégorie* I. : Sujets de moins de 25 ans : 22 cas (34 %) comprenant de nombreux jeunes gens effectuant leur service militaire, qui sont hospitalisés dans notre établissement.

— *Catégorie II.* : Sujets de 25 à 50 ans - 16 cas (25 %).

— *Catégorie III.* : Sujets de plus de 50 ans - 27 cas (41 %).

Nous avons classé la tolérance à l'Ethionamide en trois catégories.

— *Catégorie I. — Tolérance parfaite.* Il s'agit de sujets n'ayant jamais manifesté des troubles d'intolérance ou de sujets ayant manifesté des troubles si transitoires que nous n'avons pas cru devoir les mentionner. Ainsi, nous avons rangé dans cette catégorie les sujets se plaignant d'une anorexie isolée. L'anorexie du tuberculeux peut en effet avoir de multiples causes et il ne nous a pas semblé possible d'imputer à l'Ethionamide la majorité des anorexies isolées.

— *Catégorie II. — Tolérance médiocre.* Nous avons rangé les malades ayant présenté des troubles d'intolérance transitoire ou non ; ces troubles n'ayant jamais empêché la poursuite de l'administration de l'Ethionamide.

— *Catégorie III. — Tolérance nulle.* Dans cette catégorie sont classées les observations des malades ayant présenté des troubles si intenses que nous avons dû suspendre définitivement l'administration d'Ethionamide.

Les Tableaux I et II ci-dessous permettent de mieux visualiser les résultats observés.

1. Facteurs favorisant l'apparition des manifestations d'intolérance

1) *L'âge des malades.* — Comme le montre le tableau I, le pourcentage des troubles observés varie selon l'âge des sujets.

TABLEAU I

Troubles d'intolérances observés en fonction de l'âge des sujets traités

	moins de 25 ans	de 25 à 50 ans	plus de 50 ans	Total
Nombre de sujets traités	22 cas 34 %	16 cas 25 %	27 cas 41 %	65 cas
Tolérance parfaite .	12 cas	7 cas	15 cas	34 cas
Tolérance médiocre (ayant permis la poursuite du traitement par l'Ethionamide) ...	8 cas 36 %	7 cas 43 %	4 cas 15 %	19 cas 30 %
Tolérance nulle (ayant entraîné la cessation du 1314 Th)	2 cas 9 %	2 cas 12 %	8 cas 30 %	12 cas 18 %
Nombre total des sujets ayant présenté des troubles d'intolérance au 1314 Th	10 cas 45 %	9 cas 56 %	12 cas 44 %	31 cas 48 %

— Chez les sujets traités âgés de moins de 25 ans, la fréquence des troubles est de 48 %. Contrairement à ce qu'on a dit parfois les incidents d'intolérance sont aussi fréquents chez les jeunes. Par contre, le pourcentage de tolérance nulle y est le plus réduit ; chez 9 % des sujets on a dû interrompre l'Ethionamide. Ainsi les troubles observés chez les jeunes sont aussi fréquents, mais ils sont le plus souvent bénins.

— Chez les sujets de 25 à 50 ans : la fréquence des troubles (56 %) est supérieure à la fréquence moyenne et l'intensité des troubles s'élève à 12 % (tolérance nulle) contre 9 % précédemment.

— Chez les sujets âgés de plus de 50 ans, on observe des troubles chez 44 % d'entre eux, mais parmi eux 30 % ont vu leur traitement définitivement interrompu. Ainsi, près du tiers des sujets de cette catégorie n'a pu bénéficier de l'administration d'Ethionamide. C'est aussi dans cette catégorie que se situe le plus grand pourcentage d'éthyliques et de sujets ayant eu des antécédents digestifs.

2) *Les tares associées* rencontrées chez les malades constituent le facteur favorisant essentiel.

— *Ethylisme*

Sur 31 malades ayant présenté des troubles d'intolérance, on rencontre 15 éthyliques, soit près de 50 %. 12 des 15 éthyliques sont âgés de plus de 50 ans.

TABLEAU II

Nombre de sujets présentant des tares associées en fonction de l'intensité des troubles d'intolérance au 1314 Th

	Sujets ayant une tolér. médiocre	Sujets ayant une tolér. nulle	Total
Nombre de sujets intolérants	19	12	31
Ethyliques	6	9	15 cas 50 %
Antécédents digestifs	2	3	5 cas 16 %
Neurotoniques	3	5	8 cas 25 %

— *Antécédents digestifs.* — Cinq sujets sur 31 présentent des antécédents digestifs parmi lesquels :

— 2 ulcères,

— 1 gastrectomie pour ulcus gastrique,

— 1 hépatite infectieuse récente,

— 1 gastrite confirmée.

— *Neurotonie - Anxiété.* — Huit sujets sur 31 présentent un état psychique neurotonique. Ce psychisme se rencontre surtout chez les sujets jeunes.

L'alcoolisme est donc le facteur favorisant les intolérances le plus fréquemment rencontré (50 %) et le plus grave par ses conséquences. C'est là un lieu commun de répéter que l'Ethionamide comme toutes les autres substances antituberculeuses est mal tolérée par les sujets éthyliques.

3) *Autres facteurs favorisants*

Selon VERAN :

Les tuberculoses graves cachectisantes.

Les tuberculoses avec mauvais état général.

Notre expérience ne nous autorise pas à émettre une opinion précise sur ce sujet.

4) *La posologie et la voie d'administration*

La posologie et la voie d'administration ont une influence importante sur le déclenchement des troubles quelle que soit la voie d'administration ; la fréquence et même l'intensité des troubles d'intolérance est parallèle à l'élévation de la posologie quotidienne.

Une dose quotidienne de 0,50 gr. est beaucoup mieux tolérée qu'une dose quotidienne de 1 gr.

Il ne semble pas que la fréquence des troubles augmente sensiblement avec la dose totale administrée. Il n'y a donc aucun effet cumulatif comparable à ceux observés dans le traitement par Kanamycine et Streptomycine. Nous n'en voulons pour preuve que l'arrêt et la disparition des troubles par une simple diminution de la posologie.

5) *La psychologie du malade* est aussi un élément favorisant important, sur lequel nous reviendrons plus loin.

2. La date d'apparition

des troubles d'intolérance est très variable. Les troubles d'intolérance digestive, qui sont les plus fréquents, surviennent le plus souvent dès les premiers jours ou au cours des deux premières semaines. Les autres manifestations d'intolérance apparaissent plus tardivement et succèdent à un épisode plus ou moins durable de troubles digestifs.

Dans l'ensemble les incidents d'intolérance peuvent survenir à tout moment, sans raison apparente et le fait d'une bonne tolérance au cours des premiers mois ne permet jamais d'exclure la survenue d'incidents thérapeutiques pendant les mois à venir. Mais plus on s'éloigne de la date du début du traitement, moins le risque d'intolérance est élevé.

3. Influence du type d'association de substances tuberculostatiques employé :

La fréquence des troubles d'intolérance varie-t-elle selon la nature des médicaments tuberculostatiques associés à l'Ethionamide ?

L'opinion des auteurs diffère sur ce point :

— Brouet et Coll. (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1961, p. 181), pense que c'est l'association Ethionamide + Isoniazide qui augmente la fréquence des manifestations d'intolérance.

— Selon Veran (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1959, *23*), « des trois associations du 1314 Th au P.A.S., à la Streptomycine et à la Cyclosérine, c'est la conjugaison au P.A.S., même prescrit par voie intra-veineuse, qui fut la moins bien tolérée ».

Pour notre part, nous ne pouvons tirer de conclusions car l'Ethionamide fut le plus souvent associée simultanément à l'Isoniazide et au P.A.S. ; l'association double Ethionamide + Isoniazide ou Ethionamide + P.A.S. a été rarement utilisée. A notre sens l'Isoniazide et le P.A.S. sont l'un et l'autre des facteurs favorisants importants.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES INTOLERANCES A L'ETHIONAMIDE (1314 Th)

Etant donné que l'Ethionamide a toujours été administrée en association avec un ou deux tuberculostatiques, la première difficulté a consisté pour nous, à différencier les manifestations cliniques d'intolérance imputables à l'Ethionamide des incidents thérapeutiques dus aux divers autres médicaments antituberculeux. La chronologie avec laquelle les intolérances surviennent nous a souvent permis de conclure, car les troubles apparaissent souvent précocement et — caractère capital — ils disparaissent rapidement après la cessation du médicament. En cas de doute, la suspension temporaire de l'Ethionamide permet de vérifier si les troubles observés, peuvent lui être imputés. Des examens complémentairs ont été pratiqués quand ils s'avéraient indispensables pour poser le diagnostic différentiel. Nous avons ainsi pu délimiter un tableau des diverses manifestations d'intolérance :

— manifestations digestives,

— manifestations cutanéo-muqueuses,

— troubles endocriniens,

— manifestations neuro-psychiques.

I. Manifestations d'intolérance digestive

A) *Caractères généraux :*

— La fréquence des troubles digestifs est grande : 31 cas sur 65 malades observés.

— Leur durée, leur persistance varie selon les cas. Mais il faut savoir que ces troubles sont une fois sur trois transitoires, pour pouvoir avertir le malade de leur caractère passager.

— *Leur intensité* est également variable.

B) *Signes cliniques :*

Les éléments les plus constants du tableau clinique sont :

1) des *Epigastralgies* tenaces donnant au malade une sensation de brûlure, ou moins fréquemment, de crampe ou encore de tiraillement de la région épigastrique. Ces gastralgies ont pour caractère typique d'apparaître au cours même des repas ou peu après et de persister alors 1 à 4 heures.

Ce caractère post-prandial précoce est très souvent retrouvé dans nos observations. Ces gastralgies ne sont pas calmées par la prise d'aliments ou d'alcalins. Sans périodicité vraie, elles sont cependant assez bien

rythmées par les repas. Mais nous n'avons jamais laissé suffisamment longtemps évoluer ces troubles digestifs pour être à même de vérifier une double périodicité comme on l'observe dans l'ulcère.

2) *Un état nauséeux* précède généralement ces épigastralgies lors de l'installation du tableau digestif. Leur horaire pré-prandial est ainsi typique : les nausées débutent une demi-heure avant les repas et redoublent lorsque le malade se met à table. Ces nausées sont souvent accompagnées d'éructations en salve d'odeur désagréable ou de sialorrhée.

3) *Des vomissements* accompagnent fréquemment les nausées, si l'on tarde à traiter le malade. Ils surviennent à jeûn, le matin ou avant le repas. Ce sont donc plus des vomissements bilieux qu'alimentaires. Ils pourraient faire illusion avec les pituites des alcooliques ou des bronchitiques, mais leur apparition après traitement par l'Ethionamide permet de rétablir le diagnostic étiologique. Ces vomissements sont graves parce qu'ils retentissent vite sur l'état général des malades, pouvant entraîner une perte de poids importante. Parmi les symptômes d'intolérance, ce sont les vomissements qui nous ont le plus souvent contraint à interrompre l'administration d'Ethionamide.

4) *L'anorexie* est le caractère le plus constant. Elle est isolée, modérée et transitoire dans de nombreux cas, que nous n'avons pas retenus dans notre étude. Le plus souvent, elles est associée aux épigastralgies, aux nausées et aux vomissements.

Elle s'accompagne d'une sensation permanente de goût métallique dans la bouche ou de goût soufré. Son intensité est très variable, allant du simple dégoût alimentaire pour certains mets pourtant bien préparés et agréablement présentés à l'anorexie globale irréductible. Cette dernière est alors associée aux autres signes digestifs d'intolérance et entraîne vite une stabilisation ou une perte notable de poids qui oblige fréquemment à cesser l'administration d'Ethionamide soit temporairement, soit de façon définitive.

L'anorexie est donc le signe d'intolérance le plus constant et celui qui compromet le plus la poursuite de la thérapeutique.

5) *Des signes de Dyspepsie de type hyposthénique* se rencontrent parfois avec une impression de lourdeur post-prandiale sans douleur, une sensation de digestion laborieuse prolongée avec éructations, ballonnements, somnolence.

6) *Les troubles intestinaux* sont peu fréquents consistant en constipation associée à une dyspepsie hyposthénique ou en diarrhée banale. Ces troubles de transit sont mineurs et généralement passagers.

7) Quelques cas de *sensations douloureuses siégeant dans l'hypochondre droit* ont été observés sans revêtir toutefois le caractère de douleur biliaire dégradée. L'épreuve de la douleur provoquée est négative et aucune lithiase n'a été décelée.

C) *Des examens complémentaires* ont été pratiqués.

— L'étude systématique des tests de floculation n'a montré aucune anomalie.

— Veran et Coll. (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1959, *23*), a fait des recherches dans le domaine gastrique.

« L'étude du chimisme gastrique avant et après injection d'histamine « a donné, sur 40 malades intolérants ou non, des résultats comparables « à ceux obtenus sur une série de sujets tests où l'examen fut pratiqué « avant l'administration du thioamide. C'est-à-dire que l'examen « liquide de tubage n'a révélé aucun trouble particulier même en cas « d'intolérance digestive.

« L'examen radiologique gastro-duodénal systématiquement pratiqué « sur des malades aux réactions digestives pénibles n'a rien décelé « d'anormal si ce n'est un cas de gastrite à gros plis chez un alcoolique « invétéré. »

— Tacquet et Macquet (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1961, p. 348), ont craint que les perfusions de Chlorhydrate d'Ethionamide n'apportent de grandes quantittés disons acides. L'étude systématique de l'ionogramme et de la réserve alcaline faite pendant plus d'un mois n'a pas montré de modification. Nous nous sommes donc contentés de quelques examens complémentaires à titre de sondage, ce qui n'a rien apporté par rapport à l'observation de ces auteurs.

En résumé, les signes d'intolérance digestive évoquent un tableau de gastrite avec épigastralgies, nausées, vomissements et anorexie. Ces signes sont diversement associés. Leur intensité est variable. Ils vont du simple inconfort gastrique au grand tableau de gastrite qui retentit sur l'état général du malade. Les intolérances mineures et momentanées sont de beaucoup les plus fréquentes. Ces troubles sont plus gênants par leur fréquence que par leur intensité. Une participation hépato-biliaire à ce tableau clinique est vraisemblable alors que les troubles intestinaux n'ont jamais été bien inquiétants.

Enfin, ces troubles d'intolérance digestive sont immédiatement réversibles en cas d'arrêt temporaire ou définitif de l'Ethionamide. C'est là un caractère capital. Les troubles digestifs constitués régressent rapidement dès la cessation de l'administration d'Ethionamide. Le pronostic lointain reste favorable en toutes circonstances.

II. Manifestations cutanéo-muqueuses

Les incidents d'intolérance les plus fréquemment rencontrés sont :

1) *La Séborrhée et l'acné.* — L'acné se manifeste rapidement surtout parmi les sujets jeunes âgés de moins de 25 ans. Elle a le caractère et la topographie habituelle de l'acné juvénile, les comédons se développent surtout dans la région naso-frontale et dans le dos. L'Ethionamide est sûrement la cause de cet acné car il survient très couramment chez des sujets qui n'ont jamais eu précédemment d'acné juvénile. L'Ethionamide aggrave le plus souvent un acné juvénile installé tandis que la cessation de cet antibiotique est suivie d'une régression rapide de l'acné. Ces acnés peuvent également être dus à l'I.N.H. qui en est parfois l'unique cause, mais la responsabilité de l'Ethionamide ne fait aucun doute chez un sujet qui n'a pas été traité par l'isoniazide.

Si l'acné est fréquent, il revêt toujours des formes mineures non généralisées. Nous les avons traitées avec succès en associant un traitement local à l'administration d'Hyposulfite de Choline.

2) Un cas d'*eczéma* a été observé sans qu'il soit possible de dire par quelle substance antituberculeuse il est favorisé.

3) Un jeune malade a vu apparaître brusquement une *chute de cheveux* qui n'a pas semblé être imputable à sa seule tuberculose.

4) *Une stomatite* a été observée (observation n° 13).

5) Par contre, nous n'avons pas observé d'autres troubles cutanéo-muqueux signalés par divers auteurs :

— pas de lucite des mains et de la face.

Selon Vidal (in Le Poumon et le Cœur, 1962, p. 314) les lucites seraient dues à un « phénomène de photo sensibilisation qui se retrouve plus volontiers dans notre clientèle par suite des conditions climatiques de notre région et des conditions de cure à l'extérieur que nous imposons à nos malades. »

A l'inverse, nos observations ont été faites pendant ce rude hiver 1962-1963 durant lequel l'ensoleillement a été minime, ce qui a contraint les malades à s'abstenir de cure extérieure. C'est là sans doute la raison pour laquelle nous n'avons pas observé de lucite.

III. Troubles endocriniens

1) *Des troubles menstruels* ont été signalés consécutifs au traitement par l'Ethionamide (observation qui n'a pu être contrôlé à notre Sanatorium qui ne reçoit que des hommes).

2) Tacquet et Macquet (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1961, p. 1.401) signalent la survenue chez l'homme de *gynécomasties* surtout chez les malades recevant des doses supérieures à 1 gramme. Les dosages biologiques des phénolstéroïdes urinaires ont montré des taux journaliers maxima 31, 32 et 58 ug dans les trois observations où cette détermination a pu être effectuée alors que le dosage des F.S.H. et des 17 cétostéroïdes ont fourni des chiffres normaux. Nos malades recevant des doses d'Ethionamide inférieures à 1 gr. nous avons pu observer des gynécomasties si discrètes que nous n'avons pas cru devoir les retenir.

3) De Voogd et Mouney (in Le Poumon et le Cœur, 1962, p. 431) ont relevé chez 21 enfants recevant le traitement triple (P.A.S. + I.H.H. + 1314 Th) 10 cas d'*Hypertrophie thyroïdienne* franche sans pouvoir mettre en évidence de signe clinique d'hypo ou d'hyper-thyroïdie.

Quant à nous, nous n'avons jamais observé de goîtres patents chez nos malades, tous hommes adultes.

IV. Manifestations neuro-psychiques

1) Nous avons observé assez fréquemment de *petits états dépressifs* chez nos malades traités par l'Ethionamide. Dès le premier mois de traitement le malade perd son entrain habituel, se sent fatigué, éprouve des difficultés à lire et à se souvenir de faits récents. Il devient triste, a une sensation de vide mental et s'inquiète anormalement pour des symptômes banaux ou pour son avenir. Une asthénie physique accompagnée de dépression intellectuelle s'installe sur un fond d'anxiété morale. Brouet et Coll. (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1961, Tome 25) ont insisté sur :

« ...L'état dépressif qui prédomine — et ceci distingue formellement ces accidents de ceux qui ont été mis sur le compte de l'Isoniazide. Dans l'étude d'ensemble de M. Porot, il apparaît que les troubles psychiques causés par l'isoniazide ont toujours la même allure. La note hypomaniaque (euphorie, aisance, rire facile, exaltation) caractérise les formes mineures et initiales et lorsque la psychose vraie survient les manifestations en sont le plus souvent de type maniaque.

C'est exactement le contraire de ce qu'on observe habituellement avec l'Ethionamide.

Rappelons également que l'isoniazide a été utilisé comme médicament stimulant en psychiatrie et que son dérivé isopropyl (Marsilid*) occupe une place majeure dans la thérapeutique des états dépressifs.

Alors que l'Isoniazide est un traitement stimulant et euphorisant, l'Ethionamide est dépresseur et avec l'association Isoniazide-Ethionamide les effets secondaires du 1314 Th l'emportent de beaucoup sur ceux provoqués par l'I.N.H. en ce qui concerne le psychisme. On peut même dire que l'action stimulante, physique et psychique qu'exerce normalement l'Isoniazide et ses dérivés est complètement inhibée par l'Ethionamide... »

Ces formes mineures résument pour nous la totalité des troubles neuro-psychiques observés. A aucun moment, ils n'ont revêtu un caractère inquiétant nécessitant une thérapeutique psychiatrique active ni internement en milieu psychiatrique. Mais ces troubles psychiques mineurs sont souvent liés au tableau digestif décrit plus haut, qui souvent les précède. Les troubles cèdent rapidement à l'arrêt momentané de l'Ethionamide, ce qui prouve son appartenance.

2) Nous n'avons pas observé de *troubles psychiques majeurs* d'intolérance. Vidal a publié deux observations de Mélancolie délirante chez des malades traités par l'Ethionamide associée à la Cyclosérine. Cohen, Thibier et Coll. soulignent également la fréquence des troubles psychiques chez les étudiants tuberculeux qui recevaient simultanément de la Cyclosérine ou en avaient reçue.

Connaissant ces accidents thérapeutiques, nous avons proscrit l'association Ethionamide + Cyclosérine, ce qui explique que nous n'ayons pas observé de psychoses. Ce fait vient confirmer la toxicité corticale de cette thérapeutique associée. Par contre, Brouet et Coll. (in Rev. de Tub. et Pneumol., 1961, p. 168) publient des observations de cas sévères dus à l'administration d'Isoniazide et d'Ethionamide et indiquent un

risque élevé de l'ordre de 5 à 10 %. Nous avons souvent employé une telle association sans observer d'accidents psychiques majeurs parce que nous n'avons pas laissé évoluer les troubles mineurs. La surveillance quotidienne en sanatorium permet de déceler très tôt les premiers symptômes psychiques.

3) Nous avons observé *des troubles névritiques associés à des arthralgies* chez quatre de nos malades. Ces arthralgies se manifestent par des sensations douloureuses diffuses atteignant les grosses articulations, surtout les épaules, les genoux et les coudes, entraînant une limitation fonctionnelle de l'articulation atteinte.

Des sensations subjectives sont fréquemment associées à ces douleurs : elles consistent en fourmillements des membres supérieurs avec parésies et crampes dans les membres inférieurs. L'examen neurologique ne montre qu'une faible diminution de la force musculaire sans anomalie de la réflectivité. Les radiographies n'ont pas décelé de lésions visibles.

Ces malades étaient traités par l'association P.A.S. + Isionazide + Ethionamide. L'Isoniazide conjugue-t-elle ses effets toxiques à ceux de l'Ethionamide ? Nous ne pouvons conclure sur deux observations. Mais dans les deux cas les troubles névritiques passèrent au second plan derrière les manifestations d'intolérance digestive, permettant néanmoins de poursuivre le traitement.

PHYSIO - PATHOGENIE

La physiopathogénie des manifestations d'intolérance à l'Ethionamide reste obscure en dépit de nombreux travaux, qui lui ont été consacrés. Il convient de noter tout d'abord que quelle que soit la voie d'administration, l'Ethionamide entraîne les mêmes signes d'intolérance (digestive ou autres). Certes leur intensité et leur fréquence diminuent selon la voie d'introduction : l'administration par voie rectale est mieux supportée que par voie orale et les perfusions sont légèrement mieux tolérées que les suppositoires. Cependant les troubles provoqués, communs à ces trois voies d'administration, sont strictement identiques.

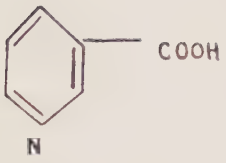
1. - *Mécanisme d'action locale*

Une irritation locale sur la muqueuse gastrique a été proposée comme mécanisme d'action. Une participation locale explique sans doute la plus grande fréquence et l'intensité des troubles digestifs quand l'Ethionamide est prescrite sous forme de comprimés. De même les comprimés avec enrobage gastro-résistants sont mieux tolérés que les premiers comprimés d'Ethionamide. De plus, les pansements gastriques et les protecteurs de la muqueuse de l'estomac devraient avoir une action bénéfique en supprimant le contact tuberculostatique - muqueuse gastrique. Or, notre expérience nous a appris que l'efficacité des pansements gastriques, notamment du gel d'alumine est notoirement insuffisante.

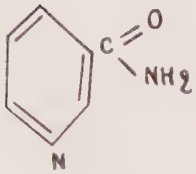
2. - *Avitaminose PP*

Brouet et ses collaborateurs ainsi que De Voogd et Mouney ont eu le grand mérite de proposer une explication physiopathologique des manifestations d'intolérance à l'Ethionamide. Ils ont donné une sérieuse description clinique de ces troubles qui diffèrent des troubles observés auparavant avec les autres tuberculostatiques et ont eu l'idée de les regrouper en un tableau très comparable au tableau classique de la Pellagre. Ils émirent l'hypothèse qu'une Avitaminose PP était responsable des accidents d'intolérance à l'Ethionamide. Selon ces auteurs cette avitaminose PP serait due à une carence d'apport, initialement provoquée par l'anorexie qui entraîne une inappétence et une réduction de la ration alimentaire quotidienne associée par la suite à un défaut de synthèse intestinale des vitamines du groupe B du fait des modifications de la flore intestinale.

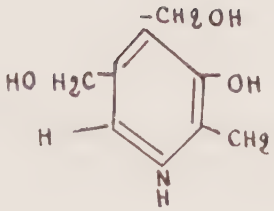
Une carence d'absorption peut être également en cause consécutive aux troubles digestifs. Enfin l'Ethionamide exercerait une action compétitive vis-à-vis des vitamines B 6 et PP, déterminant ainsi une carence en niconamide et ne pyridoxine ; de la même façon que l'isoniazide peut provoquer une carence en vitamine B 6. Les structures chimiques voisines de ces différentes substances peuvent expliquer de tels faits :



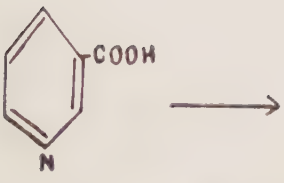
Acide Nicotinique



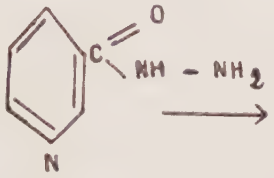
Amide Nicotinique
(Vitamine PP)



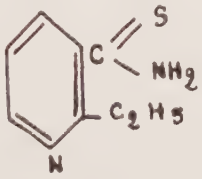
Pyridoxine
(Vitamine B 6)



Acide Isonicotinique



Isoniazide
(Hydrazide de l'acide
isonicotinique)



Ethionamide
ou 1314 Th.
(α éthyl-thio-
isonicotinamide)

Brouet a donc proposé l'administration de vitamine PP a forte dose (200 à 500 mg par jour) par voie parentérale pour éviter ou corriger les manifestations d'intolérance entraînées par l'Ethionamide. N. Rist insiste bien sur le fait que la vitaminothérapie ne créé aucun risque d'inactivation des antibiotiques.

Il convient de remarquer que les incidents thérapeutiques principalement digestifs que nous avons observés surviennent souvent brutalement dès les premiers jours du traitement et cela même chez des sujets jeunes et indemnes d'antécédents digestifs. Habituellement, en effet, une avitaminose s'installe progressivement et une invitamination massive et très prolongés n'est pas indispensable pour la corriger.

Divers auteurs ont publié les remarquables résultats thérapeutiques obtenus par l'administration massive de vitamine PP sur toutes les manifestations d'intolérance à l'Ethionamide confirmant ainsi cette interprétation physiopathologique. Cependant De Voogd et Mouney eux-mêmes (in Le poumon et le cœur, 1962, 5) ont émis des réserves sur la physiopathogénie des troubles. Ils pensent que « Les troubles digestifs survenant en début de traitement ne relèvent certainement pas de la pellagre... »

De même Vidal et Guin (in Le Poumon et le Cœur, 1962, 4, p. 317) ont obtenu des résultats différents selon les divers types de manifestations d'intolérance, bien qu'utilisant la vitamine PP à la dose quotidienne de 400 mg par voie parentérale.

Nous ne saurons faire mieux que de les citer : « L'effet de la vitaminothérapie PP sur les manifestations digestives est pratiquement nul. Cette constatation nous ramène au problème que nous posions au début de ce travail, à savoir : la spécificité de ces troubles et leur nature réellement carentielle.

« L'effet du traitement vitaminique sur les manifestations cutanéo-muqueuses est par contre beaucoup plus satisfaisant... Les résultats les plus remarquables sont enregistrés dans le domaine des manifestations psychiatriques... Nous avons été, par contre, assez déçus par l'emploi de la vitamine PP dans le traitement des manifestations névritiques...

« ... Au terme de cette étude on est en droit de se demander s'il ne convient pas d'instituer préventivement une vitaminothérapie PP systématique chez tous les malades traités par le 1314 Th. Nous ne le croyons pas, parce que nous ne sommes pas assurés qu'à l'instar de ce qui se passe pour l'Isoniazide et la vitamine B 6, la vitamine PP ne soit susceptible de neutraliser l'action du 1314... Il nous semble donc logique dans le traitement de cette intolérance d'associer à la vitamine PP les autres facteurs du groupe B et en particulier les vitamines B 2 et B 6.

« Toutefois, le caractère incomplet des résultats permet de supposer que la carence responsable des accidents est complexe bien que l'avitaminose PP paraît jouer le rôle dominant... »

La réserve dont font preuve ces auteurs nous montre que le problème de la physio-pathogénie des troubles d'intolérance à l'Ethionamide n'a pas encore été résolu avec certitude. Rappelons que l'on ignore également le métabolisme interne de l'Ethionamide dans l'organisme.

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE A L'ETHIONAMIDE

Devant la fréquence des incidents thérapeutiques dûs à l'Ethionamide nous avons été amenés, comme tous les auteurs, à rechercher un traitement préventif de ces manifestations. Ainsi un certain nombre de règles ont pu être dégagées, plus ou moins efficaces, qui visent à limiter ces incidents thérapeutiques.

Traitement prophylactique

1) *Une Posologie progressive* doit toujours être pratiquée lors de l'institution d'un traitement chez un malade. La dose utile ne doit être atteinte par paliers, qu'au bout d'une semaine. Cette règle subsiste quelle que soit la voie d'administration, orale, rectale ou intraveineuse. En cas d'interruption temporaire, la reprise de l'antibiotique doit aussi être faite à dose progressive.

2) *Un horaire favorable* à la prise d'Ethionamide doit être recherché par le malade pour en augmenter sa tolérance. La plupart de nos malades préfèrent absorber les comprimés en deux fois au milieu des repas principaux. Les comprimés ingérés au petit déjeuner ou le suppositoire mis le matin sont les plus mal tolérés. Mais certains malades ont choisi de prendre leurs comprimés une heure avant ou une heure après les deux repas principaux. Le suppositoire est mis en place le soir au coucher.

Le choix de l'horaire optimum semble strictement individuel ; le malade mieux que le médecin saura le faire.

3) *La suppression de l'alcool* augmente manifestement la tolérance de l'Ethionamide. On vérifie là encore une fois une règle générale admise en Thérapeutique.

4) *La prescription avec prudence* chez les malades pour lesquels des facteurs favorisants l'intolérance à l'Ethionamide sont diagnostiqués. L'Ethionamide sera prescrite avec prudence et à faible dose en particulier chez les malades présentant des antécédents psychiques, des signes d'éthylisme invétéré ou un état neurotonique.

5) *Une Psychothérapie active* sera pratiquée par le médecin qui devra expliquer au malade que les incidents qui peuvent survenir, sont mineurs et négligeables en face des bienfaits que le malade doit recueillir de son traitement. D'ailleurs, le malade participera lui-même à minimiser

ses symptômes d'intolérance par la recherche personnelle d'un horaire favorable. Le médecin et les infirmières doivent l'encourager à persévérer en cas d'incidents d'intolérance plus sévères.

Cette psychothérapie sera quotidiennement renouvelée. Elle a constitué pour nous, non spécialistes, un travail fastidieux, qui serait sans doute mieux conduit par un Psychologue attaché au Sanatorium et chargé spécialement d'apporter un aide psychologique journalière aux patients. Cette psychothérapie éviterait une partie des symptômes — refuges individuels dans lesquels certains malades se complaisent, quand ils n'ont pas réussi à surmonter moralement leur maladie. Elle éviterait aussi les manifestations cliniques collectives qui se développent sporadiquement par voisinage de chambre. Or, l'Ethionamide, plus que tout autre médicament antituberculeux peut-être, a parmi les malades réputation de médiocre tolérance.

Mais, il est curieux de constater que, selon les Etablissements, les malades l'accusent de troubles légèrement différents ou encore que la fréquence relative des divers troubles qu'elle provoque, varie d'un milieu à un autre. Dans notre Sanatorium, les troubles digestifs constituent des symptômes plus préoccupants pour les malades que les arthralgies. Or, dans un service hospitalier voisin, les manifestations articulaires constituent le souci majeur des malades. Nous avons même observé deux cas de « transfert de symptômes » (Observations n° 5 et n° 19). Ces deux malades provenant de ce service hospitalier où ils s'étaient plaints d'arthralgies, ont ressenti des troubles digestifs un mois après leur arrivée dans notre Sanatorium, tandis que leurs arthralgies ne semblaient plus guère les préoccuper. De même Cohen au Sanatorium des Etudiants, a observé des troubles psychiques avec une remarquable fréquence.

A l'occasion de notre travail nous avons été amenés à interroger fréquemment les malades traités à l'Ethionamide et le nombre des sujets se plaignant de symptômes digestifs a progressivement augmenté. Inversement à la fin de notre étude, nous avons renforcé la psychothérapie active pratiquée en insistant sur le fait que ces incidents thérapeutiques sont de caractère bénin et qu'ils ne nous amèneraient à cesser cette thérapeutique. Cette attitude de fermeté a fait diminuer le nombre de malades accusant des troubles digestifs.

De tels faits incitent à la prudence quand on observe des symptômes cliniques collectifs. Ils doivent fait l'objet d'une psychothérapie dynamique et quotidienne.

6) *Recherche d'une voie d'administration bien tolérée.*

Depuis sa fabrication, on a recherché par quelle voie, l'Ethionamide serait la mieux tolérée.

— *La voie orale* a été la première utilisée. Mais les comprimés étaient mal tolérés. L'enrobage des comprimés dans un vernis « gastro-résistant » a nettement amélioré cette tolérance. Mais c'est encore la voie d'administration qui entraîne avec la plus grande fréquence des manifestations d'intolérance.

— *La voie Intramusculaire* a fait l'objet de quelques mois d'essais, mais l'Ethionamide faiblement soluble dans l'eau ne peut être obtenue qu'en suspension aqueuse, ce qui fait craindre des difficultés de résorption.

— *La voie Rectale* est préférable à la voie orale. Elle permet de faire tolérer l'Ethionamide à des doses mal supportées par voie orale. A dose égale la fréquence des intolérances générales est moindre, bien que les symptômes soient identiques. La tolérance locale des suppositoires est bonne dans l'ensemble.

Mais l'introduction d'un médicament par voie rectale soulève toujours le problème de sa réelle absorption. Le dosage biologique de l'Ethionamide dans le sérum (car on ne connaît pas encore de technique de dosage chimique) permet de mesurer le 1314 Th biologiquement actif. VERAN, après 200 titrages a conclu « que les taux sériques de 1314 Th étaient de même ordre après suppositoires et après comprimés, et que l'absorption n'était pas moins bonne après trois mois de traitement. Il n'y a aucun rapport entre la tolérance, l'activité et les taux sériques mesurés ».

— *La voie Intraveineuse* a été rendue possible par la mise au point d'un nouveau sel : le chlorhydrate d'Ethionamide, qui est très soluble dans l'eau. Il peut être administré en perfusion veineuse lente, à la dose quotidienne de 0,50 g. La tolérance locale est bonne, quand la solution à pH 4,5 est tamponnée par du sérum bicarbonaté.

Le gros avantage de la perfusion est d'apporter la certitude que le médicament est effectivement administré au malade, et en une seule fois dans la journée. C'est la voie d'administration la mieux tolérée — TACQUET et MACQUET, dans une étude portant sur 225 malades, estiment la tolérance satisfaisante dans 86 % des cas avec la voie intraveineuse, contre 54,5 % par voie digestive.

— *Les voies d'administration associées*

Nous avons couramment administré le 1314 Th par voie rectale sous forme d'un suppositoire quotidien, auquel nous avons ajouté 1 ou 2 comprimés chaque fois que le malade le supportait, pour atteindre une posologie quotidienne comprise entre 0,50 g. et 1 g.

TACQUET et MACQUET ont administré une perfusion quotidienne à 0,50 g. associée à un suppositoire vespéral.

7) *Recherche de la Posologie minima efficace*

C'est un lieu commun de souligner que, quelle que soit la voie par laquelle l'Ethionamide est administrée, la fréquence des intolérances augmente avec l'élévation de la posologie quotidienne. La dose la mieux tolérée est de 0,50 g. par jour soit 2 comprimés ou 1 suppositoire ou une perfusion quotidienne. La dose maxima est de 1 g. par jour.

Il convient de rappeler que TACQUET, MACQUET et GERNEZ-RIEUX qui ont essayé d'administrer 1 g. d'Ethionamide en perfusion lente à 8 malades ont observé 7 cas de « tolérance nulle ». Un seul malade a pu tolérer cette dose par voie intra-veineuse. On peut donc se demander si la supériorité de la voie intraveineuse n'est pas due à l'abaissement de la posologie quotidienne à 0,50 g.

A cette dose, l'Ethionamide est-elle encore efficace et peut-elle empêcher la résistance des autres tuberculostatiques associés ? Divers auteurs le pensent : Chambatte, Pernod et Coll., Mme Grumbach ainsi que Gernez-Rieux, Tacquet et Macquet. Pour N. Rist, cette question est en suspens, elle reste posée. Selon N. Rist « cette posologie avait le grand avantage de réduire les ennuis de tolérance ainsi que le prix de la médication ».

Notre attitude a consisté à prescrire l'Ethionamide à la dose de 0,75 ou 1 gr. par jour, mais les circonstances nous ont parfois obligé à ramener cette posologie à 0,50 g. par jour.

8) *La Vitaminothérapie B et PP* est le traitement préventif proposé par Brouet et Coll. Divers travaux ont montré des résultats irréguliers. Pour notre part, après l'avoir longtemps pratiquée, nous n'avons pas observé de résultats spectaculaires et nous avons abandonné l'invitamination systématique.

Traitement curatif

Si des règles prophylactiques ont pu être dégagées, il n'en va pas de même du traitement curatif des troubles qui se sont installés. La diversité même des solutions proposées et leur inefficacité relative montrent toutes les difficultés qu'il y a à traiter les troubles dûs à l'Ethionamide.

Brouet et Coll. ont mis à l'honneur en 1961 la vitaminothérapie PP et B 6 en tant que moyen curatif à dose massive (400 mg) et par voie parentérale. Divers auteurs ont publié des comptes rendus de guérisons spectaculaires quelles que soient les manifestations d'intolérance observées : troubles digestifs, cutanéo-muqueux, neuropsychiques, ou endocriniens.

Par contre, Vidal et Guin ont obtenu des résultats très différents selon le type de manifestation. Ils ont souligné, comme nous l'avons indiqué plus haut, que « l'effet de la vitaminothérapie PP sur les manifestations digestives est pratiquement nul... » ainsi que sur les manifestations névritiques. Par contre, la vitaminothérapie leur a donné de bons résultats dans le traitement des manifestations cutanéo-muqueuses et psychiques.

Nous avons constaté des faits à peu près identiques. Le traitement des troubles digestifs par les vitamines PP et B 6 a été mis en échec presque constamment. Son action a été inconstante sur les troubles cutanéo-muqueux et névritiques. Il ne nous a pas été donné d'observer d'accidents psychiques majeurs, nous ne pouvons donc avoir d'opinion sur ce point. La vitaminothérapie qui a été longtemps utilisée à titre curatif dans notre Sanatorium, l'est donc moins souvent actuellement.

Or la fréquence et parfois l'intensité des troubles digestifs ont constitué pour nous l'essentiel des manifestations d'intolérance, parce qu'ils sont le plus souvent responsables des interruptions de traitement par l'Ethionamide. Ces faits nous ont incité à rechercher avec patience un traitement palliatif de ces troubles. Comme tous les utilisateurs du 1314 Th, nous

avons ainsi été amenés à employer une gamme variée de médicaments symptômatiques : gastroprotecteurs, antispasmodiques, neurosédatifs, vitamines et enfin hépato-protecteurs.

La diversité même des « recettes » préconisées dans les différents travaux, montrent tout à la fois la difficulté et l'impuissance que l'on a à traiter ces intolérances.

— Brouet a utilisé, outre la vitaminothérapie, le bromhydrate d'Esérine chez quelques malades présentant une lenteur digestive avec ballonnement post-prandial. L'Esérine qui a amélioré ces dyspeptiques n'a pas fait régresser leur anorexie et la Belladone « n'a donné sur les nausées et les vomissements que des effets inconstants et peu durables ». Dans une autre observation, il écrit que « les phénomènes d'intolérance digestive ne cèdent pas, malgré l'administration de pansements gastriques, d'ésérine et de spasmolytiques.

— Tacquet, Macquet et Gernez-Rieux, qui ont observé des troubles digestifs apparaissant surtout en fin de perfusion, ont obtenu quelques améliorations avec la teinture de Belladone, l'Alumine et le Sorbitol.

— Scherding a surmonté de graves intolérances en administrant 25 mg par jour d'Hydrocortisone pendant 5 jours.

— Veran et Coll. ont utilisé en 1959 le gel d'alumine avec assez de succès. Par contre, la prise d'alcalins en cas d'hyperchlorhydrie et les médications à base d'acide chlorhydrique en cas d'hypochlorhydrie leur « ont donné des résultats décevants ». (Rev. de Tub. et Pneumol - 1962, p. 733). Veran a utilisé le Régacid*, le Sorbitol, le Gélusil* et le Théranabol* avec plus ou moins de succès.

La liste serait encore longue, qui permettrait d'énumérer les divers traitements palliatifs qui ont été préconisés. Elle est inutile.

En fait, le meilleur remède palliatif est l'interruption momentanée de l'Ethionamide suivie de reprise à dose progressive, en conservant une dose inférieure à celle qui a déclenché les incidents. Mais cette dernière solution constitue un danger, car l'Ethionamide peut-elle être encore efficace à une dose de 0,35 g. par jour comme il a été préconisé. En tout cas si la recherche d'une voie d'administration mieux tolérée est logique, elle ne devrait pas se doubler d'un abaissement de la posologie quotidienne.

Depuis cinq ans, nous avons utilisé tour à tour toutes ces médications sans jamais obtenir de résultats constants. Depuis un an nous avons fait des essais avec divers hépatoprotecteurs. Parmi eux l'Hyposulfite de Choline nous a donné de loin les résultats les plus rapides et les plus constants. Nous rapportons ci-dessous les observations que nous avons faites au cours des huit derniers mois.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

M. Dor... Claude, 22 ans, militaire, est hospitalisé le 23 juin 1962 pour tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat sous-claviculaire externe de l'apex gauche, découverte par radioscopie systématique. Un traitement associant Streptomycine (1 gr. par jour) + Ethionamide (1 gr. par jour = 4 comprimés) est entrepris à l'Hôpital Militaire et demeure bien toléré pendant les deux premiers mois.

Au troisième mois, la mauvaise tolérance digestive de l'Ethionamide oblige à ramener la dose quotidienne de 4 comprimés à 2 comprimés. Le traitement tuberculostatique est alors modifié comme suit : Ethionamide (0 gr. 50 = 2 comprimés), Streptomycine (3 gr. par semaine) + I.N.H. (0 gr. 60 par jour). Il est poursuivi pendant cinq mois. En dépit de divers pansements gastriques et d'anstispasmodiques, des troubles digestifs épisodiques avec inappétence persistent. Le poids de ce sujet amaigri reste stationnaire : 55 kg. pour 1 m. 73.

Le patient entre au Sanatorium le 14 février 1963. Devant les bons résultats thérapeutiques obtenus, nous maintenons le même traitement aux mêmes doses quotidiennes mais on administre un pansement gastrique (gel d'alumine) et on remplace les deux comprimés d'Ethionamide par un suppositoire espérant obtenir une meilleur tolérance digestive. Or, il n'en est rien car le malade se plaint dix jours plus tard d'une anorexie globale absolue avec douleur de l'hypochondre droit et épigastralgies post prandiales précoces accompagnées de nausées. Des vomissements surviennent bilieux puis alimentaires. Enfin un acné se développe dans la région fronto-nasale et dans le dos. Le malade devient anxieux et psychasthénique.

Le 6 mars on prescrit de l'Hyposulfite de Choline (1 g. 50 par jour) en 3 prises quotidiennes de 2 comprimés 1/2 heure avant chaque repas. L'effet est immédiat, spectaculaire. Tous les troubles disparaissent en 3 jours. L'acné régresse grâce au traitement local classique associé.

Le 13 mars on diminue la dose d'hyposulfite de choline (0,75 gr. par jour au lieu de 1,50 gr.) ; dès le lendemain les troubles digestifs réapparaissent avec vomissements. Le 14 mars l'Hyposulfite de Choline est administré à la dose de 1,50 g. = 6 comprimés par jour, les troubles digestifs disparaissent à nouveau ; dès le lendemain le malade a retrouvé un bon appétit. La prise de poids sera de 2 kg. 500 en 1 mois et demi. Le 21 mars on substitue à l'Hyposulfite de Choline de l'Hyposulfite de Sodium administré par voie I.V. (10 cm³ à 20 %), 1 jour sur deux. Le 24 mars les mêmes manifestations digestives surviennent. On pratique une psychothérapie active mais les troubles s'intensifient.

Le 26 mars, on prescrit 6 comprimés par jour d'Hyposulfite de Choline et on maintient cette dose de façon continue. Le malade ne ressent plus aucun trouble digestif, pas d'acné, pas d'anxiété. L'état général s'améliore rapidement comme en témoigne une prise de poids de 4 kg. en deux mois.

En résumé, cette observation justifie quelques commentaires. Le malade a présenté des troubles d'intolérance digestive 2 mois après l'administration d'Ethionamide à la dose d'1 g., soit 4 comprimés par jour. Bien que la dose quotidienne ait été ramenée à 0,50 g., les troubles ont persisté pendant 5 mois empêchant toute prise de poids chez un malade amaigri. Le changement de voie d'administration (1 suppositoire au lieu de 2 comprimés) n'a pas fait céder, contrairement à toute attente, les manifestations digestives. L'Hyposulfite de Choline fait disparaître radicalement les troubles digestifs à condition d'être administré à la dose de 1 g. 50 soit 6 comprimés par jour en trois prises. Le traitement par l'Hyposulfite de Sodium a été un échec complet.

C'est l'une des observations qui nous ont incité à poursuivre le traitement par Hyposulfite de Choline. Nous voyons ici la preuve de la valeur du traitement.

Observation n° 2

M. Koc..., 46 ans, commerçant, est entré au Sanatorium le 13 septembre 1962 pour tuberculose pulmonaire bilatéralement excavée, traitée de façon discontinue depuis 1945. Devant l'importance des lésions on institue aussitôt un traitement associant P.A.S. (1 perfusion par jour) + I. N.H. (0 g. 75) + Ethionamide (1 g. = 2 suppositoires) + Cyclosérine (0,75 g. par jour). Des troubles psychiques imposent l'arrêt de la Cyclosérine le 6e jour. Ce malade est un éthylique, hyperactif porteur d'un ulcère duodénal traité de façon discontinue depuis 10 ans mais qui n'a pas souffert depuis 2 ans. Il se plaint de dyspepsie type hyposthénique.

Un mois plus tard le malade ressent des troubles digestifs nouveaux : nausées post-prandiales entraînant une anorexie sévère, avec ballonnement intestinal gênant sans syndrome gastrique douloureux. Ces troubles sont évocateurs des intolérances à l'Ethionamide et ne semblent pas consécutifs à une poussée ulcéreuse. Ce malade neurotonique devient anxieux et déprimé. On institue donc un traitement palliatif : gel d'alumine, (la radiographie de l'estomac de montre pas d'image d'ulcère en évolution) + atropine + vitaminothérapie B et PP. Les troubles digestifs persistent, tandis qu'un prurit généralisé s'installe, peu calmé par les antihistaminiques de synthèse.

Au deuxième mois, les mêmes troubles digestifs et le pruit s'intensifient. On suspend le traitement palliatif inefficace pour le remplacer par l'Hyposulfite de Choline 1 g. 50 par jour, soit 6 comprimés en trois prises quotidiennes. Le résultat obtenu est spectaculaire : disparition immédiate des nausées et du prurit, reprise de l'appétit. Le ballonnement intestinal persiste mais atténué. Après trois semaines de traitement on diminue à 1 g. la prise quotidienne d'Hyposulfite de Choline. Ce traitement est poursuivi sans discontinuité pendant trois mois.

Au quatrième mois, le malade accuse les symptômes d'un syndrome ulcéreux typique. La radiographie de l'estomac confirme qu'il s'agit d'une poussée ulcéreuse. On prescrit Bismuth (15 g.) + Belladone en poursuivant l'administration d'Hyposulfite de Choline et d'Ethionamide aux mêmes doses.

Au sixième mois de traitement le malade ne souffrant plus de troubles digestifs, on remplace l'Hyposulfite de Choline par l'Hyposulfite de Sodium I. V. (1 jour sur deux). Le traitement est poursuivi trois semaines. Aucun trouble d'intolérance ne se manifestant, on arrête définitivement toute thérapeutique palliative autre que Bismuth + Belladone.

En résumé, ce malade est un éthylique et un ulcéreux. Il a présenté à la fin du premier mois le tableau typique d'intolérance à l'Ethionamide, guéri par l'Hyposulfite de Choline alors que le traitement palliatif associant gel d'alumine + vitaminothérapie B et PP + atropine s'est soldé par un échec. La disparition du prurit est sans doute due au radical hyposulfite dont l'action sur le prurit et les manifestations allergiques est connue depuis fort longtemps en thérapeutique. Aucun trouble d'intolérance ne s'est manifesté lorsque l'on a substitué l'Hyposulfite de Sodium à l'Hyposulfite de Choline mais le malade à ce moment là ne souffrait déjà plus. On ne peut donc tirer aucune conclusion de l'effet de l'Hyposulfite de Sodium. L'Hyposulfite de Choline administré pendant quatre mois a fait radicalement disparaître les troubles d'intolérance digestive et le prurit et a permis de poursuivre l'administration de 1 gr. d'Ethionamide même pendant une période de poussée évolutive ulcéreuse. L'augmentation de poids du malade vient confirmer l'efficacité du traitement.

Observation n° 3

M. de Ch..., 49 ans, réformé, est hospitalisé au Sanatorium depuis avril 1948 pour tuberculose pulmonaire excavée du sommet gauche, évoluant depuis 1946, après thoracoplastie de 7 côtes du côté droit. Ce malade a bénéficié de divers traitements. Depuis novembre 1961, un traitement associant P.A.S. per os + Viocine (3 gr. par semaine) + Ethionamide (0,75 gr. = 3 comprimés par jour) a été institué et plus ou moins bien toléré au cours des mois. Il se plaint surtout de paresthésies des membres avec sensations de vertige et de troubles digestifs transitoires.

Le 12 novembre 1962 le traitement tuberculostatique est ramené à : P.A.S. per os + Ethionamide (0,50 gr. par jour = 2 comprimés) puis supprimé dix jours en janvier 1963 pour mise en culture et étude de la résistance. A la reprise du traitement le malade présente des nausées débutant peu avant l'heure du repas et d'épigastralgies post-prandiales intenses. On prescrit 1 gr. d'Hyposulfite de Choline pendant quinze jours. Les signes d'intolérance digestive disparaissent en trois jours et ne sont jamais survenus depuis.

Ce malade doit quitter le service prochainement bactériologiquement guéri depuis longtemps.

En résumé, il faut noter que ce malade a présenté des manifestations d'intolérance après une interruption de l'Ethionamide pendant dix jours. L'Hyposulfite de Choline a amené une guérison immédiate de ses symptômes digestifs.

Observation n° 4

M. Dam..., 22 ans, militaire, est hospitalisé le 20 octobre 1962 pour tuberculose pulmonaire à début suraigu type pneumonique accompagné d'hémoptysie. Un traitement tuberculostatique est immédiatement entrepris associant P.A.S. (1 perfusion quotidienne) + Streptomycine (1 gr. par jour) + I.N.H. (0,50 gr.). Le 10 décembre une intolérance au P.A.S. (fièvre et prurit) oblige à arrêter définitivement l'administration de ce tuberculostatique. Streptomycine et I.N.H. sont maintenus et parfaitement tolérés.

Il entre au Sanatorium le 1er février 1963. Pour accélérer la régression des lésions on institue un traitement triple associant Streptomycine + I.N.H. + Ethionamide (1 gr. par jour = 1 suppositoire + 2 comprimés). Dès le lendemain des troubles digestifs apparaissent : faits de flatulence post-prandiale, de gastralgies et d'inappétence. On ajoute sans résultat un gel d'alumine + des levures pendant quinze jours. Les troubles s'aggravent, des vomissements surviennent. On administre alors l'Ethionamide sous forme de 2 suppositoires par jour avec 1 gr. d'Hyposulfite de Choline. Les vomissements s'arrêtent mais les nausées et les brûlures gastriques calmées pendant dix jour réapparaissent. On prescrit 1,50 gr. d'Hyposulfite de Choline + vitamine B sans résultat. A nouveau surviennent des vomissements. La psychothérapie est aussi inefficace. On interrompt l'Ethionamide pendant 3 jours. A la reprise, les troubles digestifs s'aggravent et se complètent d'asthénie et d'anxiété. Une radiographie gastrique montre une image typique de gros plis de gastrite. L'inconfort gastrique a fait place à une intolérance absolue. Le malade a maigri de 3 kg en un mois du fait de son inappétence. Après une deuxième tentative, on cesse définitivement l'administration d'Ethionamide pour remplacer celle-ci par la Kanamycine. Les troubles digestifs régressent en huit jours mais l'inappétence persiste. Une semaine plus tard, une nouvelle radiographie gastrique montre la même image de gastrite qu'on traite énergiquement. Le 19 avril, le malade ressent à nouveau des brûlures gastriques et vomit.

En résumé : l'administration d'Ethionamide à la dose de 1 gr. soit 2 suppositoires par jour a donc entraîné des troubles digestifs intenses, avec amaigrissement chez un sujet jeune, indemne d'antécédents digestifs. Toute les tentatives exercées pour faire tolérer ce médicament se sont révélées vaines. La gastrite radiologiquement confirmée est certainement imputable à l'Ethionamide. Nous remarquons que dans cette forme sévère d'intolérance les troubles digestifs persistent après l'arrêt de ce tuberculostatique alors qu'habituellement ils ne survivent pas à son administration. L'Hyposulfite de Choline (même dans ce cas) a été partiellement efficace au début.

Observation n° 5

M. Mar... Georges, 48 ans, employé de bureau. Tuberculose pulmonaire cavitaire diagnostiquée en avril 62. Antécédents : lithiase rénale et crises vésiculaires fréquentes. En avril 1962, le traitement entrepris à l'hôpital est le suivant : P.A.S. (1 perfusion par jour) + Streptomycine (1 gr. par jour) + I.N.H. (0,60 gr. par jour).

Au deuxième mois : troubles digestifs intenses avec vertiges et tremblements des extrémités imposent l'arrêt du P.A.S.

A la huitième semaine : une polynévrite paresthésique en gant et chaussette, non améliorée par la vitamine B 6 motive l'arrêt de l'isoniazide à la fin du troisième mois.

Au quatrième mois, un autre traitement est entrepris : continuation de la streptomycine (3 gr. par semaine) + Ethionamide (0,75 gr. par jour = 1 suppositoire + 1 comprimé).

Au septième mois, des arthralgies apparaissent au niveau des épaules et des genoux.

Au neuvième mois, il entre au sanatorium. Le même traitement Streptomycine + Ethionamide est poursuivi en dépit des incidents polynévritique à l'inosiazide.

Au dixième mois du traitement : le malade se plaint de troubles d'intolérance digestive : épigastralgies à type de crampes post-prandiales précoces cessant trois heures après les repas, accompagnées de nausées sans vomissement mais avec constipation et inappétence. Il accuse en outre une asthénie physique et psychique nette, tandis que les arthralgies persistent.

Etant donné les antécédents vésiculaires et le tableau digestif on pratique alors des examens complémentaires :

— une cholécystographie montre une morphologie et une fonction vésiculaire normales.

— une radiographie de l'estomac découvre une « gastro-duodénite avec guirlandes duodénales et post-bulbaires sans images de lésion organique ».

On prescrit alors Hyposulfite de Choline 1 gr. par jour en deux prises de 2 comprimés 1/4 d'heure avant chacun des deux repas principaux + Gel d'Alumine (3 c.a.c. par jour) + Vitamine B 6.

Quatre jours plus tard : disparition des épigastralgies et des nausées ; une certaine inappétence persiste. Les arthralgie régressent.

Au premier mois de traitement : nouveau traitement antituberculeux (Dihydrostreptomycine pantothénique (3 gr. par semaine) + Ethionamide (1 suppositoire à 0,50 gr. par jour) + Viocine (3 gr. par semaine) auquel on ajoute Hyposulfite de Choline (4 comprimés par jour) + Gel d'Alumine + Magnantyl*. Le malade n'accuse plus aucun trouble digestif, ni trouble de transit. Une légère inappétence persiste chez ce malade qui se dit

« difficile » de tout temps. Les arthralgies ont complètement disparu. La prise de poids (1 kg par mois) devient régulière. Le même traitement est poursuivi jusqu'à la sortie du malade autorisée au treizième mois devant les très bons résultats obtenus cliniquement et radiologiquement.

En résumé : il s'agit d'un sujet ayant un passé digestif qui a présenté des signes d'intolérance nets et typiques aux différents antibiotiques. La guérison de la polynévrite et des troubles digestifs n'a été obtenu qu'au prix de l'arrêt de l'isoniazide et du P.A.S. Les troubles digestifs, les troubles de transit, les arthralgies et l'asthénie psychiques dus à l'Ethionamide ont été guéris par l'Hyposulfite de Choline associée au gel d'alumine qui ont permis de poursuivre l'Ethionamide jusqu'à la sortie du sanatorium.

Observation n° 6

M. Bou..., 32 ans, militaire de carrière, est hospitalisé le 18 juillet 1962 pour tuberculose excavée des deux sommets révélée par hémoptysie. Un traitement triple classique est entrepris associant P.A.S. I.V. + Streptomycine + I.N.H. (0,50 gr. par jour). Il est bien toléré.

Le 18 février 1963, une poussée évolutive fait modifier le traitement tuberculostatique : viocine (1 gr. par jour) + Ethionamide (1 gr. par jour = 2 suppositoires).

Le 25 février le malade consulte pour troubles digestifs : des nausées surviennent au moment des repas avec sensation de goût soufré dans la bouche, l'inappétence s'aggrave progressivement tandis que des épigastralgies à type de brûlure surviennent. Le malade habituellement calme devient anxieux et déprimé. On prescrit Belladone + Vitamine B et PP sans résultat.

Le 7 mars, on institue un traitement par Hyposulfite de Choline, 1 gr. par jour. Le résultat est immédiat. Les troubles disparaissent si rapidement qu'on peut interrompre la prise d'Hyposulfite de Choline le vingtième jour. Jamais depuis aucune manifestation d'intolérance à l'Ethionamide ne s'est présentée.

En conclusion : résultat spectaculaire et définitif dû à l'Hyposulfite de Choline.

Observation n° 7

M. Lop... Robustiano, 21 ans, tailleur, d'origine espagnole, présente une tuberculose pulmonaire unilatérale de type nodulaire, dépistée par radioscopie systématique pratiquée en mai 1962 à Oran.

Un traitement associant : P.A.S. I.V. (1 perfusion par jour) + I.N.H. (0,50 gr. par jour) est poursuivi pendant six mois sans incident.

Au septième mois, un nouveau traitement est institué : Streptomycine (1 gr. par jour) + I.N.H. (0,50 gr. I.V.) + Ethionamide (0,50 gr. par jour en perfusion).

Au huitième mois, une anorexie globale s'installe tenace, non améliorée par divers médicaments anti-anorexiques usuels.

Il entre au sanatorium le 21 février 1963. Sujet en bon état général, neurotonique. Les radiographies d'entrée dans le service montrent une importante amélioration des lésions : un nouveau traitement est entrepris une semaine plus tard : I.N.H. (0,60 gr. par jour per os) + Ethionamide (0,50 gr. par jour = 2 comprimés).

Le 28 février, le malade se plaint d'un état nauséeux intense avec sensation désagréable de goût soufré dans la bouche entraînant une inappétence et des gastralgies à type de crampes post-prandiales qui durent pendant trois heures. Pas de vomissements ni de troubles de transit. Ce malade devient anxieux et moralement déprimé. On essaie de traiter ces manifestations d'intolérance par un gel d'alumine + un stimulant de l'appétit + vitaminothérapie B. Ce traitement palliatif est un échec, on le suspend.

Le 7 mars, on prescrit de l'Hyposulfite de Choline, 4 comprimés par jour en deux prises 1/4 d'heure avant les repas, pendant quinze jours. Les manifestations digestives régressent en trois jours.

Le 22 mars, le sujet tolère alors très bien l'Ethionamide. On substitue à l'Hyposulfite de Choline, de l'Hyposulfite de Sodium (1 ampoule de 10 cc à 20 % I.V.) un jour sur deux.

Le 4 avril, les manifestations d'intolérance digestive réapparaissent avec vomissement. On cesse l'Hyposulfite de Sodium pour reprendre l'Hyposulfite de Choline administré à raison de 6 comprimés par jour au lieu de 4.

Le 24 mars, on remplace les deux comprimés d'Ethionamide par un suppositoire. On assiste à la suppression des nausées, vomissements et gastralgies mais une certaine inappétence persiste ce qui n'a pas empêché une prise de poids de 3 kg 500 en trois mois.

Le 5 mai, un nouveau traitement antibacillaire est institué chez ce malade pratiquement guéri. L'Ethionamide non nécessaire est alors supprimée. Une légère inappétence persiste encore chez ce sujet neurotonique.

En résumé : le malade a parfaitement toléré le P.A.S., Streptomycine et I.N.H. L'administration de 0,50 gr par jour d'Ethionamide en perfusion entraîne une anorexie. Lorsqu'on substitue un suppositoire (0,50 gr.) d'Ethionamide à la perfusion le tableau d'intolérance digestive s'installe. Cette observation montre qu'à dose égale (0,50 gr. par jour) l'Ethionamide a une meilleure tolérance digestive, si elle est administrée par perfusion plutôt qu'introduit par voie rectale ou orale.

L'Hyposulfite de Choline a entraîné la suppression des nausées et vomissements avec atténuation de l'inappétence. Par contre, l'Hyposulfite de Sodium n'a pas empêché le retour des troubles digestifs que l'Hyposulfite de Choline a une deuxième fois améliorés.

Observation n° 8

M. Jul.., 53 ans, employé à la S.N.C.F., est hospitalisé le 14 mai 1962 pour tuberculose de type nodulaire au sommet droit dépistée par radioscopie systématique.

Un traitement classique est institué associant P.A.S. I.V. (une perfusion par jour) + Streptomycine (1 gr. par jour) + I.N.H. (0,60 gr. par jour). Une culture avec étude des résistances oblige à modifier ce traitement bien toléré. On décide l'administration de Viocine (1 gr. tous les deux jours) + I.N.H. (0,60 gr. par jour) + Ethionamide (0,75 gr. = 1 suppositoire + 1 comprimé).

Un mois plus tard le malade se plaint d'arthralgies au niveau des grosses articulations et de myalgies diffuses des quatre membres. Une certaine inappétence s'accroît chez cet éthylique porteur d'une hépatomégalie.

Le 15 février, ce malade se plaint de brûlures gastriques intenses durant quatre heures après les repas avec nausées et anorexie élective à la viande. On prescrit successivement Gel d'Alumine, Bismuth, antispasmodiques et Citrate de Choline + Sorbitol. Echec. Les troubles digestifs s'aggravent. On administre alors de l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1,50 gr. par jour. Les nausées et les gastralgies régressent mais l'anorexie persiste chez cet éthylique.

En résumé : inefficacité du Gel d'Alumine, du Bismuth, des antispasmodiques, du Citrate de Choline et du Sorbitol. L'Hyposulfite de Choline a fait disparaître les troubles digestifs mais l'anorexie d'origine éthylique a persisté.

Observation n° 9

M. Pas... Georges, 22 ans, militaire, est hospitalisé le 17 septembre 1962 pour tuberculose pulmonaire de type nodulaire du sommet gauche dépistée par examen radioscopique systématique.

Un traitement P.A.S. I.V. (une perfusion par jour) + Streptomycine (1 gr. par jour) + I.N.H. (0,45 gr. par jour) est établi le 10 octobre 1962.

Le malade entre ensuite au sanatorium le 13 décembre 1962. Bon état général, prise de poids de 4 kg en quatre mois. Le traitement antérieur P.A.S. (trois perfusions par semaine) + Streptomycine (3 gr. par semaine) + I.N.H. (0,45 gr. par jour), bien toléré, est poursuivi.

Le 24 janvier 1963, l'absence de régression des lésions pulmonaires nous amène à adjoindre au traitement triple, l'Ethionamide per os à la dose de 1 gr. Dès le premier jour, le malade se plaint de troubles digestifs : épigastralgies à type de brûlures post-prandiales accompagnées de sensation de digestion laborieuse avec ballonnements et somnolence. Le tableau symptomatique est vite complété par des nausées survenant avant les repas avec anorexie. Le troisième jour, des vomissements surviennent. Le malade accuse une asthénie psychique importante avec anxiété.

Le 28 janvier, on remplace les quatre comprimés d'Ethionamide par deux suppositoires. Les troubles digestifs régressent mais persistent atténués. Un acné se développe.

Le 7 février, on prescrit quatre comprimés d'Hyposulfite de Choline par jour pendant un mois. Quarante-huit heures plus tard, tous les troubles digestifs ont disparu. L'acné s'atténuera en trois semaines.

Le malade tolère parfaitement l'Ethionamide qui reste administrée à la dose de deux suppositoires par jour.

En conclusion : il convient de souligner la rapidité d'action de l'Hyposulfite de Choline sur les troubles d'intolérance qui n'ont pas reparu depuis.

Observation n° 10

M. Pop..., 53 ans, cimentier, est entré au sanatorium le 30 août 1962 pour tuberculose de type nodulaire du sommet gauche, Hépatomégalie avec diarrhée et anorexie chez un éthylique très anxieux. Le traitement antibacillaire est aussitôt entrepris, associant P.A.S. I.V. + dihydrostreptomycine pantothénique + I.N.H. (0,45 gr. par jour) + Ethionamide (0,75 gr. par jour = 1 suppositoire + 1 comprimé).

Une radiographie de l'estomac montre une gastrite éthylique avec reflux œsophagien. On prescrit successivement de nombreux traitements palliatifs, pansements gastriques, antispasmodiques, stimulants de l'appétit, neurosédatifs, tranquillisants sans jamais obtenir de résultats satisfaisants.

Le 15 janvier, une intervention de chirurgie thoracique est décidée ; l'anxiété et les troubles digestifs s'aggravent. Le tableau clinique est symptomatique : nausées le matin et à l'heure des repas, gastralgies à type post-prandial, anorexie avec sensation de goût amer dans la bouche et diarrhée. Le sujet anxieux et insomniaque devient de plus en plus déprimé.

On prescrit Hyposulfite de Choline (1 gr. par jour) qui amène une cédation des nausées, des épigastralgies et de la diarrhée. L'inappétence et l'anxiété demeurent. Il subit le 15 février une lobectomie supérieure gauche. Pendant son séjour à l'hôpital, les troubles digestifs persistent, atténués par l'Hyposulfite de Choline.

A son retour au sanatorium, on augmente à 1,50 gr. puis 2 gr. d'Hyposulfite de Choline avec vitaminothérapie B et neurosédatifs. Les gastralgies et l'inappétence sont maintenant tolérables pour ce malade anxieux chez qui le moindre symptôme prend des disproportions non justifiées. Un mois plus tard on cesse l'administration d'Hyposulfite de Choline car le malade tolère assez bien ses antibiotiques.

En conclusion, il aurait été surprenant d'obtenir un meilleur résultat avec l'Hyposulfite de Choline étant donné l'état psychique de ce malade anxieux.

Observation n° 11

M. Les..., 57 ans, menuisier, est entré au sanatorium le 14 juin 1962 pour tuberculose pulmonaire à type de fibro-thorax droit excavé avec rétraction pulmonaire et importante déviation médiastinale. Il y a déjà été hospitalisé cinq fois depuis 1949. On institue un traitement associant : Viocine (3 gr. par semaine) + Ethionamide (0,50 gr. par jour = 1 suppositoire). Ce traitement est bien toléré mais en novembre une rectite nous oblige à faire administrer l'Ethionamide sous forme de deux comprimés. Le 2 mars 1963 le malade se plaint de nausées survenant à l'heure des repas avec quelques vomissements. Une inappétence globale s'installe chez cet ancien éthylique : on prescrit antibiophilus* + vitaminothérapie B sans obtenir de résultat tangible.

Le 12 mars on remplace ces médicaments palliatifs par l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1,50 gr, par jour ingéré en trois prises une heure avant le repas.

Le 16 mars, le malade prend ses repas avec appétit si bien qu'on interrompt la prise d'Hyposulfite de Choline un mois plus tard.

En conclusion, le résultat thérapeutique obtenu avec l'Hyposulfite de Choline est satisfaisant, tandis que la thérapeutique symptomatique habituelle était demeurée inefficace.

Observation n° 12

M. Pra... Edmond, 39 ans, forgeron, est hospitalisé le 2 mars 1962 pour tuberculose pulmonaire ulcéro-fibreuse des deux sommets, traitée par P.A.S. + Streptomycine + I.N.H. sans incidents. Il entra au sanatorium le 5 avril 1962. Devant l'importance des lésions on associe au traitement triple l'Ethionamide (0,50 gr. par jour = 2 comprimés).

Ce malade est un éthylique notoire avec hépatomégalie importante. Il se plaint bientôt d'anorexie et perd 3 kg le premier mois. Divers stimulants de l'appétit lui sont administrés. Le même traitement est poursuivi mais en novembre une hypoacousie notable nous oblige à remplacer la streptomycine par la viomycine. Au cours des mois, l'inappétence empêche une reprise de poids.

Le 10 janvier, le traitement est interrompu pour mise en culture avec étude de la résistance aux antibiotiques. Aussitôt le malade mange avec appétit et reprend 2 kg en dix jours.

Le 25 février, des gastralgies à type de crampes viennent s'ajouter à l'habituelle anorexie. Nous prescrivons l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1 gr. par jour. Le quatrième jour, nous sommes contraints de l'interrompre à cause des brûlures œsophagiennes, intenses avec diarrhée, qu'il provoque.

En résumé, cet éthylique invétéré présente une anorexie due à l'Ethionamide puisqu'elle date de l'administration de cet antibiotique et que sa suppression pendant dix jours l'a faite disparaître.

Cette anorexie est rebelle à tous les palliatifs que nous avons faits. Ce malade a présenté une intolérance à l'Hyposulfite de Choline qui a donc été un échec dans ce cas.

Observation n° 13

M. Sab.., 24 ans, gendarme, est hospitalisé le 3 mars 1962 pour tuberculose pulmonaire excavée du lobe supérieur droit. Un traitement est aussitôt entrepris associant I.N.H. (0,70 gr. par jour) + Ethionamide (0,50 gr. par jour = 2 comprimés). Des troubles digestifs apparaissent qui nécessitent l'arrêt de l'Ethionamide le 8 avril. Un mois plus tard, l'étude de la résistance aux antibiotiques fait pratiquer le traitement suivant : I.N.H. (0,70 gr. par jour) + Cyclosérine (0,75 gr.) + Kanamycine (1 gr.) + Ethionamide (1 gr. par jour = 1 suppositoire + 2 comprimés) avec sirop de Théralène et Gardénal.

Il entre au sanatorium le 15 novembre traité par Cyclosérine (0,75 gr.) + Viomycine (1 gr.) + Ethionamide (1 gr.) — avec Vitamine B 6, calcium et Méprobamate. Ce jeune malade très anxieux est déjà un éthylique avec tremblement des extrémités et légère hépatomégalie.

Le 21 février 1963, une stomatite apparaît accompagnée de signes évocateurs d'intolérance digestive à l'Ethionamide : nausées, diarrhées et gastralgies survenant sans horaire. La posologie du traitement antibacillaire est diminuée : Viomycine (1 gr. par jour) + Cyclosérine (0,50 gr. par jour) + Ethionamide (3 comprimés) associé à Vitamine PP et Hyposulfite de Magnésium I.V. Seule la stomatite régresse lentement. Dix jours plus tard, on substitue l'Hyposulfite de Choline (1 gr. par jour) aux médicaments palliatifs précédents. L'amélioration est nette. Le malade n'a plus ni nausées, ni diarrhée. Des douleurs gastriques capricieuses surviennent certains jours sans raison apparente.

Le 25 mars, la Cyclosérine est interrompue pour troubles psychiques. Le malade poursuit sans incident son traitement Viocine + Ethionamide (3 comprimés par jour) + Hyposulfite de Choline (4 comprimés par jour).

En résumé : il s'agit d'un jeune éthylique qui a présenté deux épisodes d'intolérance digestive à l'Ethionamide : la première au deuxième mois de traitement et qui a nécessité l'arrêt de l'Ethionamide ; la deuxième au onzième mois de traitement qui s'est manifestée par une stomatite avec troubles digestifs d'intolérance typique. La vitamine PP et l'Hyposulfite de Magnésium I.V. associés aux neurosédatifs et à la psychothérapie n'ont pas modifié les troubles digestifs qui ont été, par contre, très améliorés par l'Hyposulfite de Choline.

Observation n° 14

M. Rib... Gérard, 20 ans, militaire, est hospitalisé le 17 mars 1962 pour tuberculose pulmonaire bilatérale, dépistée par radioscopie systématique. Le traitement triple, associant P.A.S. + Streptomycine + I.N.H. est aussitôt entrepris. Il est bien supporté.

Il entre au sanatorium le 1er juillet. Le même traitement est poursuivi mais le 7 novembre l'Ethionamide est ajoutée au traitement triple à la dose de 1 gr. par jour, soit 4 comprimés, pour accélérer la régression des lésions.

Un mois plus tard, une inappétence et un état nauséeux obligent à modifier la voie d'administration : les quatre comprimés sont remplacés par un suppositoire + deux comprimés. La tolérance n'étant pas meilleure, on diminue la dose quotidienne à 0,75 gr. par jour (soit 1 suppositoire + 1 comprimé). Les troubles digestifs disparaissent.

Le 10 février 1963, le malade se plaint de nausées matinales avec douleurs épigastriques post-prandiales précoces. Des vomissements alimentaires surviennent après les repas et une diarrhée se déclare. En dépit de ces symptômes digestifs évocateurs d'une intolérance à l'Ethionamide, le malade n'accuse ni anorexie, ni asthénie.

On prescrit l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1 gr. par jour. Deux jours plus tard, nausées, vomissements et diarrhée disparaissent tandis que les épigastralgies s'atténuent puis font place à un simple inconfort gastrique. Nous cessons donc l'administration d'Hyposulfite de Choline après un mois de traitement. Depuis, le malade n'a ressenti aucun trouble. Il quitte le sanatorium le 3 avril, sous réserve de poursuivre encore pendant six mois un traitement associant I.N.H. + Ethionamide.

En résumé : l'action de l'Hyposulfite de Choline a été manifeste chez ce malade traité à l'Ethionamide depuis six mois.

Observation n° 15

M. Ker... Jean-Marie, militaire, est hospitalisé le 27 avril 1962, pour tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat réticulo-nodulaire des deux sommets. Un traitement associant Streptomycine + I.N.H. (0,70 gr.) + Ethionamide (0,50 gr. = 1 suppositoire), est institué et poursuivi pendant huit

mois. Le malade s'est toujours plaint d'inappétence avec quelques épisodes nauséeux transitoires et d'acné. Les troubles digestifs ont toujours été discrets mais l'anorexie a empêché une prise de poids substantielle. Devant cet état général médiocre avec une amélioration radiologique considérable des lésions, on décide, le 15 janvier 1963, la suppression de l'Ethionamide. L'appétit s'améliore bientôt et l'acné régresse.

Mais le 13 février 1963, le malade se plaint de nausées, vomissements alimentaires avec une anorexie globale très importante. Nous prescrivons alors de l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1 gr. par jour pendant quinze jours. Les troubles disparaissent complètement en trois jours et n'ont pas reparu depuis. L'état général du malade est excellent avec une prise de poids de 3 kg en deux mois.

En conclusion, il convient de souligner que les troubles digestifs d'une intolérance à l'Ethionamide sont survenus un mois après la cessation de cet antibiotique. C'est la seule fois que nous aurons à observer des troubles après arrêt de l'Ethionamide. Mais ces troubles digestifs nous semblent imputables néanmoins à l'Ethionamide car ils se sont présentés avec la même symptomatologie et nous avons obtenu les mêmes résultats avec le même traitement : l'Hyposulfite de Choline.

Observation n° 16

M. For... Henri, 64 ans, S. D. F., profession repasseur. Entre au sanatorium le 10 mars 1962 pour tuberculose pulmonaire excavée du sommet gauche, dépistée par radioscopie systématique. Ce malade est éthylique. Il a subi une gastrectomie en 1956 pour ulcère de la petite courbure. En 1960, il a présenté un ictère d'étiologie imprécisée. Un traitement est aussitôt entrepris, associant Streptomycine + I.N.H. + Ethionamide (0,50 gr. par jour = 2 comprimés).

Dès le troisième jour de traitement, des troubles digestifs s'installent : gastralgies, nausées et vomissements. On traite alors par Bismuth + Belladone + Vitamines B.

Les symptômes digestifs s'intensifient si bien que l'Ethionamide est interrompue le dixième jour. Deux jours plus tard, les troubles disparaissent. Une radiographie de l'estomac ne montre pas d'image pathologique mais une œsophagite par incontinence du cardia. Une culture avec étude des résistances impose alors un nouveau traitement : P.A.S. + Kanamycine + Cyclosérine + Viomycine. On doit suspendre l'administration de Cyclosérine pour troubles psychiques au bout d'un mois de traitement.

Le 14 janvier, le malade présente un ictère fébrile intense précédé de prodromes digestifs avec hépatomégalie +++ et Splénomégalie +++. Les tests de floculation sont très peu perturbés. La Fiche Réticulo-Endothiliale montre une importante hypergamma-globulinémie. Le malade est hospitalisé deux mois au C.H.U. Le diagnostic d'hépatite virale probable est posé. Mais une importante splénomégalie persiste deux mois plus tard.

Le 2 mars 1963, le malade rentre du C.H.U. Un nouveau traitement est institué : Viomycine + Ethionamide (1 gr. = 2 suppositoires) car la Kanamycine a dû être interrompue pour troubles de l'audition. Quelques jours plus tard le malade se plaint d'anorexie avec signes dyspeptiques et épisodes diarrhéiques. Il accuse bientôt des arthralgies au niveau des épaules et des coudes. Il supprime un des deux suppositoires sans nous avertir et nous l'avoue deux jours plus tard. Le 12 mars, on prescrit l'Hyposulfite de Choline à la dose quotidienne de 1 gr. En trois jours, les troubles digestifs régressent si bien que le malade peut mettre en place ses deux suppositoires quotidiens. L'appétit s'améliore lentement ; nous augmentons la dose journalière d'Hyposulfite de Choline à 1,50 gr. Un mois plus tard, nous suspendons ce palliatif. Aussitôt les troubles d'intolérance réapparaissent. Nous reprenons donc le traitement que nous avions interrompu trop tôt. Les troubles digestifs et les arthralgies sont très atténués lorsque le malade quitte le sanatorium le 27 avril, contre avis médical.

En résumé : La genèse des troubles est complexe chez ce malade âgé, éthylique, ayant des antécédents digestifs : gastrectomie et séquelle d'un ictère récent. La chronologie des faits permet d'imputer néanmoins une grande partie des troubles à une intolérance à l'Ethionamide. L'Hyposulfite de Choline a apporté une amélioration certaine et a permis de continuer à administrer l'Ethionamide à la dose de 1 gr. par jour.

Observation n° 17

M. Beu... Camille, 36 ans, chauffeur-livreur de boissons, est hospitalisé le 8 janvier 1962 pour tuberculose pulmonaire avec évidement du sommet gauche. Il s'agit d'un gros buveur de vin (3 litres par jour) en état permanent d'éthylisme aigu. Il reçoit un traitement associant P.A.S. + Streptomycine + I.N.H.

Il entre au sanatorium le 27 juillet. Une culture avec recherche de résistance impose un nouveau traitement : Kanamycine + Viomycine + Ethionamide (0,75 gr. par jour) = 3 comprimés) avec vitaminothérapie B intensive. Il accuse à diverses reprises de l'inappétence.

Le 20 janvier 1963, une anorexie complète s'installe, avec des nausées qui surviennent avant les repas. On prescrit l'Hyposulfite de Choline = 1,50 gr. par jour pendant un mois. L'action sur les nausées est immédiate ; elles disparaissent dès le premier jour; l'anorexie complète fait place à une inappétence qui ne retentit pas sur l'état général, le poids du malade restant stable. Le même traitement antituberculeux est poursuivi.

En résumé : cet éthylique a vu ses troubles digestifs améliorés par l'Hyposulfite de Choline. Il conserve une certaine inappétence.

Observation n° 18

M. Le B..., 31 ans, plâtrier, est hospitalisé en novembre 1961 pour tuberculose pulmonaire de type nodulaire du lobe supérieur droit. Un traitement triple associant P.A.S. I.V. + Streptomycine + I.N.H. (0,60 gr.) est poursuivi sans incident pendant onze mois. Le 29 octobre 1962, on ajoute un quatrième tuberculostatique car un gros nodule sous-claviculaire ne semble pas devoir régresser. L'Ethionamide est choisie à la dose de 1 gr. par jour, soit 2 supopsitoires. Deux jours plus tard, le malade signale des troubles digestifs symptomatiques d'intolérance à l'Ethionamide. Antibiophilus* et solution de Bourget n'empêchent pas l'aggravation des nausées et vomissements. Le 6 novembre, on est obligé d'interrompre temporairement l'administration d'Ethionamide, ce qui entraîne la disparition des manifestations digestives et permet la reprise de l'Ethionamide auquel on ajoute de façon systématique vitamine PP, vitamine B 6 et antibiophilus*. Les nausées et l'inappétence atténuées par ces palliatifs réapparaissent obligeant à suspendre le 1314 Th trois jours, du 1er au 4 novembre, puis quinze jours, du 1er au 15 décembre, pendant lesquels on prescrit Citrate de Choline + Sorbitol + Gel d'Alumine + Méprobamate + Vitamine PP et levures. Le Méprobamate et la psychothérapie calment ce malade anxieux qui ne se plaint que d'une inappétence entraînant un léger amaigrissement de 2 kg 500 bénéfique chez un sujet obèse. On augmente alors la dose quotidienne de 1314 Th à 0,75 gr. par jour en ajoutant un comprimé au suppositoire, dose plus ou moins bien tolérée pendant un mois. Le 22 février, le malade signale des nausées suivies de vomissements matinaux bilieux plus qu'alimentaires avec ballonnement intestinal. Une anorexie totale s'est installée. Le sujet est déprimé et anxieux. On prescrit alors l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1,50 gr. par jour. L'effet est immédiat : les troubles cessent complètement dès le troisième jour. On interrompt la prise d'Hyposulfite de Choline au bout de deux semaines. Depuis deux mois, le malade n'a signalé aucune manifestation d'intolérance à l'Ethionamide.

En résumé : il s'agit d'un malade jeune, sans antécédent digestif, intolérant à l'Ethionamide chez qui on a dû interrompre ce tuberculostatique à quatre reprises. Les traitements successifs vitamine PP, vitamine B 6, Gel d'Alumine, Citrate de Choline, Levures, Théralène*, tranquillisants, et la réduction de la dose quotidienne se sont montrés assez inefficaces malgré la psychothérapie et l'obstination avec laquelle on s'est attaché à maintenir l'administration du 1314 Th. L'Hyposulfite de Choline a fait disparaître immédiatement les troubles digestifs et l'asthénie.

Observation n° 19

M. Gir..., 68 ans, viticulteur, est hospitalisé le 10 octobre 1962 pour tuberculose excavée des deux sommets. Le traitement triple associant Streptomycine + I.N.H. (0,45 g.) + Ethionamide (0,75 g. est institué aussitôt. Le suppositoire d'Ethionamide doit être rapidement abandonné car il engendre des brulures gastriques. L'Ethionamide est alors administrée par voie orale à la dose quotidienne de deux comprimés. Un mois

plus tard il se plaint d'inappétence avec constipation ancienne, puis surviennent des douleurs rhumatoïdes au niveau des épaules.

Le 14 février 1963, le malade entre au Sanatorium. L'état général du malade demeure altéré. Ce viticulteur présente une hépatomégalie éthylique avec petite circulation collatérale sans ascite. A son entrée, le traitement est interrompu 10 jours pour mise en culture. Les troubles digestifs s'atténuent. Le traitement antituberculeux est alors repris, associant Streptomycine (3 g. par semaine) + I.N.H. (0,60 g.) + Ethionamide (1 g. = 1 suppos. + 2 comprimés) avec vitaminothérapie intensive (B 1 + B 6 + B 12) pratiquée par voie intramusculaire. Une semaine plus tard le malade se plaint d'anorexie, de constipation, de symptômes post-prandiaux, de dyspepsie hyposténique, sans nausées, ni gastralgies.

Nous prescrivons alors l'Hyposulfite de Choline à la dose quotidienne de 1,50 g. Dès le quatrième jour, l'amélioration est nette : la pesanteur post-prandiale disparait puis le malade retrouve un appétit normal; tandis que ses arthralgies régressent. La constipation est ancienne et ne peut être imputée à l'Ethionamide ; elle persiste.

L'administration d'Hyposulfite de Choline est poursuivie deux mois. Depuis qu'on a cessé, le malade prend ses repas avec appétit et n'accuse plus de troubles digestifs, ses arthralgies sont devenues minimes.

En résumé, le malade a présenté dès l'institution d'Ethionamide, des incidents typiques d'intolérance qui n'ont été atténués que par l'abaissement de la dose quotidienne de 0,75 g. à 0,50 g. Une interruption temporaire d'Ethionamide amène la cédation des troubles, ce qui montre leur réversibilité immédiate. L'Ethionamide reprise à la dose de 1 g. entraine les mêmes troubles. L'Hyposulfite de Choline administré pendant un mois à la dose de 1 g. 50 provoque rapidement la disparition des manifestations d'intolérance, qui n'ont pas repris depuis.

Observation n° 20

M. Gos... Claude, 22 ans, militaire, est hospitalisé le 30 mai 1962 pour tuberculose pulmonaire excavée du sommet gauche. Devant l'importance des lésions, un traitement est aussitôt institué associant P. A. S. IV + Streptomycine + I.N.H. + Ethionamide (0,50 g. = 2 comprimés).

Il entre au sanatorium le 31 janvier 1963. Après audiogramme, nous cessons l'administration de Streptomycine et nous prescrivons P.A.S. + I. N.H. (0,40) + Ethionamide (0,75 g. = 3 comprimés). Quelques jours plus tard le malade se plaint de nausées survenant après les repas et d'inappétence. Divers médicaments palliatifs sont institués (Belladone + Antibiophilus*, Levure, Hyposulfite de Magnésium). Ils ne semblent pas amener de cédation de troubles digestifs. On est amené à réduire la posologie quotidienne d'Ethionamide (0,75 g. à 0,50 g.). Le 1er mars, le malade consulte pour nausées et vomissements et anorexie. Un acné se développe tandis qu'il se plaint de gonalgie droite. On pratique une radiographie de l'estomac qui montre de gros plis muqueux dans la portion verticale.

L'Hyposulfite de Choline est alors administré à la dose de 1 g. 50 pendant 15 jours, puis de 1 g. pendant 1 mois. Il entraîne la disparition des divers troubles. L'acné régresse lentement. Le 10 avril, le malade part en permission trois jours et oublie de prendre l'Hyposulfite de Choline ; les mêmes manifestations digestives réapparaissent le troisième jour. Le malade, de retour au sanatorium, réclame ce médicament. Il continue depuis son traitement comportant 0,50 g. d'Ethionamide par jour.

En résumé : A deux reprises différentes, l'Hyposulfite de Choline a enrayé des troubles digestifs intenses et durables provoqués par l'Ethionamide.

Observation n° 21

M. Rav... Bernard, 22 ans, est hospitalisé le 9 août 1962 à Alger, pour tuberculose pulmonaire de lobite inférieure droite multiexcavée. Il est traité au P.A.S. + Streptomycine + I.N.H. Au quatrième mois du traitement, l'Ethionamide (0,75 g. par jour = 3 comprimés) est ajoutée au traitement triple.

Ce malade entre au sanatorium le 28 février 1963. Après une interruption de traitement pendant 8 jours pour mise en culture, nous instituons un traitement associant Streptomycine (3 g. par semaine) + I.N.H. (0,75) + Ethionamide (0,75 g. = 3 comprimés).

Dès la reprise du traitement le malade accuse des troubles digestifs : anorexie importante, nausées, signes de dyspepsie hyposthénique : flatulence post-prandiale avec pesanteur gastrique, sans gastralgie ni vomissements. Nous prescrivons l'Hyposulfite de Choline 1 g. 50 par jour. Dès le troisième jour, les nausées et les symptômes dyspeptiques disparaissent complètement. L'anorexie régresse lentement. L'Hyposulfite de Choline est interrompu au bout d'un mois ; les manifestations d'intolérance à l'Ethionamide n'ont pas reparu depuis.

En résumé : ce malade qui tolérait relativement bien l'Ethionamide depuis trois mois a présenté des troubles d'intolérance nets à la suite d'une interruption temporaire du traitement. C'est un fait que nous avons observé plusieurs fois et qu'il convient de souligner. L'Hyposulfite de Choline a fait cesser rapidement les manifestations d'intolérance.

Observation n° 22

M. Lah.. Maurice, 61 ans, chaudronnier, est hospitalisé le 17 janvier 1962 pour tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat non homogène du sommet droit, dépistée par radioscopie systématique. Il bénéficie d'un traitement associant P.A.S. + Streptomycine + I.N.H. pendant 10 mois. Puis à domicile, il poursuit pendant deux mois un nouveau traitement : I.N.H. + Ethionamide (0,25 = 1/2 suppositoire). Ce malade entre le 21 janvier 1963 au sanatorium, porteur d'une importante hépatomégalie éthylique. On poursuit le même traitement I.N.H. + Ethionamide dont on

augmente la dose quotidienne à 0,50 g. soit un suppositoire + Pyridoxine. Le malade se plaint d'inappétence le 15 février. Le 27 février, il présente les troubles symptômatiques d'intolérance à l'Ethionamide : anorexie globale avec dégoût alimentaire et mauvais goût soufré dans la bouche accompagné de nausées lorsque le sujet se met à table. Bientôt quelques vomissements surviennent ainsi qu'une diarrhée qui étonne ce sujet qui est constipé depuis toujours. On prescrit donc 1 g. d'Hyposulfite de Choline par jour avec antibiophilus*, et diététique assortie à sa diarrhée. Un lavement barythé montre l'absence de lésions intestinales. Les troubles persistant, on augmente la dose d'Hyposulfite de Choline à 2 g. par jour pendant trois jours. Les manifestations d'intolérance régressent alors rapidement. Ce qui permet d'abaisser à 1 g. 50 la posologie de l'Hyposulfite de Choline. Depuis le malade n'a pas ressenti de troubles digestifs.

En résumé : Ce malade supportait l'Ethionamide à la dose de 0,25 g. par jour par voie rectale. Il a présenté des troubles d'intolérance un mois après l'administration de cet antibiotique à la dose de 0,50 g. L'Hyposulfite à la dose de 1 g. s'est montré peu efficace. Il a fallu atteindre une dose de 2 g. pour que ses troubles digestifs régressent.

Observation n° 23

M. Dup... Emile, 56 ans, viticulteur, est entré au centre départementale de rééducation pour désintoxication éthylique le 22 mai 1962. Les tests hépatiques sont très perturbés avec cholestérol = 2 g. et cholestérol étérifié = 0,52 g. Rapport 26 %. Il est porteur d'une syphilis tertiaire attestée par BW + et Nelson +.

La radiographie pulmonaire pratiquée de façon systématique à son entrée dans l'établissement montre une tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat excavé du sommet droit. On institue le traitement suivant : P.A.S. + Streptomycine + I.N.H. En décembre des difficultés techniques obligent à cesser les perfusions de P.A.S. et l'étude des résistances fait suspendre l'Isoniazide.

Le 26 décembre, on entreprend un nouveau traitement Streptomycine + Ethionamide (1 g. par jour = 2 suppositoires). Une inappétence s'installe dans le mois suivant.

Le 9 février, le malade est très anxieux et déprimé. L'inappétence a fait place à une anorexie globale importante. Il se plaint de gastralgies post-prandiales tenaces avec nausées. L'Ethionamide est interrompue le 17 février après échec de divers remèdes palliatifs.

Le 22 février, on prescrit à nouveau le 1314 Th en abaissant la dose de 1 g. à 0,50 g. par voie rectale toujours. Les mêmes manifestations d'intolérance réapparaissent deux jours plus tard. On prescrit donc l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1 g. par jour. Les troubles digestifs cessent en 48 h. Le malade continue son traitement Ethionamide + Hyposulfite de Choline.

En résumé : Cet éthylique, traité par Streptomycine + Ethionamide a présenté dès le premier mois des troubles digestifs qui ne peuvent être imputables qu'à l'Ethionamide étant donné l'association médicamenteuse prescrite. La diminution de la dose quotidienne de 1 g. à 0,50 g. n'amène pas la cédation des troubles qui disparaissent radicalement quand on ajoute l'Hyposulfite de Choline à la dose de 1 g. par jour.

ANALYSE DES RESULTATS

Nous procédons ici à l'analyse de 23 observations concernant les malades qui ont présenté des manifestations d'intolérance à l'Ethionamide que nous avons traitées par l'Hyposulfite de Choline. Ces 23 observations relatent la totalité des cas d'intolérance que nous avons observé parmi les 55 malades suivis depuis que nous faisons des essais systématiques de traitement des intolérances par l'Hyposulfite de Choline. Depuis 8 mois, nous avons traité par l'Hyposulfite de Choline tous les malades présentant des manifestations d'intolérance. Nous rapportons donc en toute probité l'action de l'Hyposulfite de Choline sur des malades qui n'ont pas été sélectionnés au préalable.

Pour mettre en évidence, le contenu essentiel de ces observations, nous les avons résumées en 5 tableaux :

— Le Tableau III rassemble les renseignements concernant le malade (âge, antécédents), le traitement par l'Ethionamide (dose journalière et durée du traitement) administrée lors de l'apparition des troubles et après leur traitement par l'Hyposulfite de Choline. La date d'apparition de ceux-ci ainsi que les modalités de traitement par l'Hyposulfite de Choline sont mentionnés.

— Le Tableau IV montre l'action de l'Hyposulfite de Choline sur chacun des symptômes d'intolérance observés et sur le poids des malades.

— Le Tableau V permet de chiffrer l'action de l'Hyposulfite de Choline sur chaque symptôme d'intolérance.

— Les Tableaux VI et VII donnent les résultats globaux de l'action de l'Hyposulfite de Choline.

TABLEAU III — *Malades intolérants au 1314 Th et traités par l'Hyposulfite de Choline*

Observations	Age	Antécédents			1314 Th avant les troubles		1314 Th après les troubles		Date d'apparition des troubles	Traitement par Hyposulf. de Ch.	
		Ethylisme	Neurotonie	Digestifs	Dose pour 1 gr.	Voie d'administration	Dose pour 1 gr.	Voie		Dosage	Durée
N° 1	22				0,50	2 C	0,50	1 S	3e mois	1,50	2 mois
N° 2	46	+	+	+	1	2 S	1	4 C	1er mois	1,50	4 mois
N° 3	49				0,75	3 C	0,75	3 C	14e mois	1,50	15 jours
N° 4	22		+		1	1 C +1 C	0	0	1er mois	1,50	1 mois
N° 5	48			+	0,75	1 S +1 C	0,50	1 S	2e mois	1,50	3 mois
N° 6	32				1	2 S	1	2 S	1er mois	1	20 jours
N° 7	21		+		0,50	2 C	0,50	1 S	1er mois	1,50	2 mois
N° 8	53	+			0,75	1 S 1 C	0,75	1 S 1 C	1er mois	1,50	1 mois
N° 9	22				1	2 S	1	2 S	1er mois	1	1 mois
N° 10	52	+	+	+	0,75	1 S +1 C	0,75	1 S +1 C	2e mois	1	3 mois
N° 11	57	+			0,50	2 C	0,50	2 C	8e mois	1,50	1 mois
N° 12	37	+			0,50	2 C	0	0	1er mois	1	4 jours
N° 13	24	+			0,50	2 C	0,50	2 C	1er mois	1	2 mois
N° 14	64	+		+	1	2 S	1	2 S	1er mois	1,50	2 mois
N° 15	22		+		0,50	1 S	0	0	1er mois	1	15 jours
N° 16	64	+		+	1	2 S	1	2 S	1er mois	1,50	2 mois
N° 17	36		+		0,75	3 C	0,75	3 C	4e mois	1,50	1 mois
N° 18	31		+		0,75	1 S 1 C	0,75	1 S 1 C	1er mois	1,50	15 jours
N° 19	68	+			1	1 S 2 C	0,50	1 S	1er mois	1,50	2 mois
N° 20	22				0,50		0,50	2 C	1er mois	1	2 mois
N° 21	22				0,75	3 C	0,75	3 C	3e mois	1,50	1 mois
N° 22	61	+			0,50	1 S	0,50	1 S	1er mois	1,50	en cours
N° 23	56	+			0,50	1 S	0,50	1 S	2e mois	1	en cours

Observations	Gastralgies	Nausées	Vomissements	Anorexie	Dyspepsie	Trouble de transit	Asthénie	Arthralgie	Acné	Stomatite - Prurit	Poids du malade	Conclusion
N° 1	++	++	++	++			+		+		↗	Guérison rapide
N° 2		++		++		+	++			++	↗	Guérison rapide
N° 3	++	++									→	Guérison
N° 4	—	—	—	—	—		+				↘	Echec
N° 5	++	++	++	+		++	++	+			↗	Guérison
N° 6	++	++		+			++				↗	Guérison
N° 7	++	++	+	+			++				↗	Amélioration
N° 8	+	+		—				+			↗	Légère amélioration
N° 9	++	++		++	++				+		↗	Guérison
N° 10	+	+		—		+	—				→	Légère amélioration
N° 11		++	++	++							→	Guérison
N° 12	—	—		—							↘	Echec par intolérance à Hyposulfite de Choline
N° 13	+	+		+		+				+		Amélioration
N° 14	+	+	++	+		+		+			→	Amélioration
N° 15		++	++	+							↗	Guérison
N° 16		+		+	+	+		+			→	Légère amélioration
N° 17		—		—							→	Amélioration
N° 18		++	++	++	++	++					↗	Guérison
N° 19		+		+		++		+			↗	Amélioration
N° 20		+	+	+				+	+		↗	Amélioration
N° 21		+		+	++	++					→	Guérison
N° 22		+	+	+		+					→	Guérison
N° 23		++	++	++			—	—	—		↗	Guérison

TABLEAU IV

Action de l'Hyposulfite de Choline sur les divers symptômes observés et sur le poids des malades

++ = Guérison ↗ = Prise de poids
+ = Amélioration → = Poids stationnaire
— = Echec ↘ = Perte de poids

Symptômes observés	Nombre de cas	Guérisons	Améliorations	Echecs
Gastralgies	12	6	4	2
Nausées	21	14	6	1
Vomissements	11	6	4	1
Anorexie	22	6	10	5
Dyspepsie Hyposthénique	5	3	1	1
Troubles du transit	9	3	5	1
Douleur de l'Hypocondre droit	1	1		
Asthénie	7	5	1	1
Arthralgies	6		6	
Acné	4		4	
Prurit	1	1		
Stomatite	1	1		

TABLEAU V

Action de l'Hyposulfite de Choline sur les Symptômes d'intolérance au 1314 Th

1) *Les sujets traités :*

Précisons brièvement leur âge et leurs antécédents :

— Leur âge : moins de 25 ans ..... 8 cas
de 25 à 50 ans ..... 7 cas
plus de 50 ans ..... 8 cas

— Leurs antécédents : éthylisme ..... 13 cas
neurotonie ..... 7 cas
antécédents digestifs ..... 5 cas

2) *Modalités du traitement à l'Ethionamide*

L'Ethionamide n'a jamais été administrée seule. Elle a toujours été associée à deux ou trois autres tuberculostatiques dont l'efficacité a été testée chaque fois que l'on a pu par la méthode des proportions de Rist.

— *Posologie quotidienne utilisée :*

0,50 g. dans 9 cas
0,75 g. dans 7 cas
1 g. dans 7 cas

La dose journalière que nous avons prescrite est donc supérieure à celle utilisée par certains auteurs qui préconisent une dose de 0,50 g. par jour. Il nous semble que les résultats thérapeutiques obtenus avec des doses supérieures à 0,50 g. sont bien meilleurs. Nous avons observé 42 % d'intolérance au 1314 Th. Voici donc pour comparer les pourcentages publiés par quelques auteurs :

Chambatte = 45 %
Cohen = 67 %
Veran = 15 %
Ngyuen Dong Don = 51 %
Brouet = 46 %

Dans la presque totalité des cas la dose prescrite a été effectivement reçue par le malade, car les infirmières contrôlent de visu la prise effective des médicaments.

— *Voie d'administration*

L'Ethionamide a été administrée par
Voie orale : 9 cas
Voie rectale : 8 cas
Voie orale et rectale : 6 cas.

Nous avons utilisé le 1314 Th par voie orale parce que nous en avons la pratique et pour des raisons de simplicité. Notre étude permettra d'améliorer aussi la tolérance du 1314 Th par voie intraveineuse.

Notons que grâce à l'Hyposulfite de Choline, la bonne tolérance de l'Ethionamide passe de 52 à 91 % cas pour des doses élevées, alors que Veran a obtenu 85 % de bonne tolérance par voie intraveineuse pour une dose journalière de 0,50 g.

— *Durée du traitement*

Nous n'avons pas mentionné la durée du traitement au 1314 Th car nous n'avons pas constaté d'effet cumulatif de l'Ethionamide. Seules la dose quotidienne et la voie d'administration ont une influence sur la fréquence des intolérances.

3) *Symptômes d'intolérance*

— *Les Symptômes digestifs* sont constants. Le Tableau V permet de les classer par ordre de fréquence décroissante :

Anorexie : 22 ans
Nausées : 21 cas
Gastralgies : 12 cas
Vomissements : 11 cas
Troubles du transit intestinal : 10 cas
Dyspepsie Hyposthénique : 5 cas
Douleur de l'Hypochondre droit : 1 cas

— *Symptômes associés*

Asthénie = 7 cas
Arthralgies = 6 cas
Acné = 4 cas
Prurit = 1 cas
Stomatite = 1 cas

4) *Diagnostic positif et diagnostic différentiel des intolérances*

Etant donné que les intolérances se manifestent par des symptômes aussi banaux que de l'anorexie, des nausées, des gastralgies, une asthénie ou un prurit, il convient pour chaque cas de sérier le diagnostic.

La surveillance clinique quotidienne a été rigoureuse. La chronologie des faits par rapport à la prise d'Ethionamide, nous a le plus souvent permis de poser avec certitude le diagnostic d'intolérance au 1314 Th.

La surveillance biologique des malades est basée sur la pratique de certains examens systématiques : radiographies pulmonaires — Bacilloscopie — Numération et Formule sanguine — Albuminurie et Glycosurie — Recherche de pigments et de sels biliaires dans les urines. Des examens complémentaires ont été pratiqués chaque fois qu'un diagnostic différentiel se posait : Radiographie de l'estomac (Obs. N°s 2, 4, 5, 7, 9, 10, 13, 16) cholangiographies (Obs. N°s 4, 5, 10, 16). Nous n'avons pas pratiqué d'examens complémentaires systématiques car Veran et divers auteurs ont montré leur inutilité dans les cas d'intolérance à l'Ethionamide. Ces examens nous ont permis de faire le diagnostic d'ulcère gastrique, de hernie hiatale, d'incontinence du cardia, de gastrite éthylique ou de lithiase vésiculaire. Une seule fois (Obs. N° 4) une image radiologique de gastrite a été décelée et peut être imputée au 1314 Th.

5) *Modalités de Traitement par l'Hyposulfite de Choline*

Nous avons utilisé l'Hyposulfite de Choline uniquement comme *traitement curatif* des intolérances au 1314 Th. Une étude sur le traitement *préventif* des intolérances par l'Hyposulfite de Choline nécessiterait 200 malades divisés en deux lots égaux : l'un traité au 1314 Th, l'autre au 1 314 Th + Hyposulfite de Choline. Les dimensions de notre Sanatorium ne nous ont pas permis cette vaste étude statistique. Nous le regrettons. A la lumière de 8 mois d'expérience, nous pouvons dégager quelques règles d'utilisation de l'Hyposulfite de Choline :

— *Posologie utilisée*

Nous avons d'abord utilisé le traitement à la dose de 1 g. par jour. Les circonstances nous ont conduit à élever cette dose. La dose optima est de 1 g. 50, soit 6 comprimés. Chez deux malades seulement, nous avons du augmenter temporairement cette posologie à 2 g. par jour. Ainsi la dose quotidienne utilisée fut de

1 g. dans 8 cas

1,50 g. dans 15 cas

— *Horaire des prises du médicament*

Primitivement nous avons recommandé d'absorber les comprimés en trois fois, 1/4 d'heure avant les repas suivant en cela les données du fabricant. En fait, on obtient de meilleurs résultats si les comprimés sont ingérés 1/2 d'heure ou 3/4 d'heure avant l'heure des repas. Cet horaire semble mieux adapté au rythme même des symptômes : nausées préprandiales, gastralgies post-prandiales, dégoût alimentaire survenant à table. Il peut s'expliquer également par le fait que l'action cholérétique de l'Hyposulfite de Choline est à son maximum après une demi-heure. Il paraît donc essentiel d'administrer l'Hyposulfite de Choline au moins 1/2 heure avant chacun des trois repas.

— *Durée du Traitement*

La durée moyenne d'administration de l'Hyposulfite de Choline varie de trois semaines à deux mois. Nous ne pensons pas nécessaire de prolonger indéfiniment l'administration de l'Hyposulfite de Choline. La difficulté consiste à déterminer la date de cessation. Au début de notre expérimentation, nous avons interrompu trop tôt l'Hyposulfite de Choline. Actuellement, nous cessons l'Hyposulfite de Choline trois semaines après la disparition complète des symptômes présentés lorsque le malade a retrouvé un confort abdominal et gastrique complet. Ce délai est nécessaire pour que le malade ne craigne plus le retour de ses maux. Entre temps, la reprise d'appétit et de poids vient redonner confiance au patient.

— *Tolérance de l'Hyposulfite de Choline*

La tolérance de l'Hyposulfite de Choline a été excellente sauf dans un cas (Obs. N° 12) où le malade éthylique a accusé des brûlures œsopha-

giennes. Nous n'avons pas observé de douleurs abdominales, de troubles de transit provoqués par l'Hyposulfite de Choline. La Choline a pourtant un certain effet laxatif. Néanmoins à la dose de 1 g. 50 nous n'avons pas observé d'action indésirable sur le transit intestinal.

6) *Résultats globaux obtenus par traitement à l'Hyposulfite de Choline*

Depuis 8 mois, que nous utilisons l'Hyposulfite de Choline, nous avons particulièrement suivi 55 sujets traités au 1314 Th. Deux tableaux visualisent les résultats obtenus.

— Le Tableau VI montre les résultats obtenus sur les 23 intolérances observées.

— Le Tableau VII montre l'action de l'Hyposulfite de Choline par rapport au nombre des malades traités au 1314 Th.

Tableau VI

Guérison	12 cas =	52 %
Nette amélioration ...	6 cas =	26 %
Légère amélioration ..	3 cas =	13 %
Echec	2 cas =	9 %

Tableau VI. — *Action de l'Hyposulfite de Choline sur 23 cas d'Intolérance au 1314 Th.*

— 12 malades ont été guéris de leurs troubles d'intolérance ; leurs symptômes ont été radicalement supprimés par l'Hyposulfite de Choline.

— 6 malades ont eu une nette amélioration. Certains de leurs troubles ont été supprimés, les autres ont persisté mais très nettement atténués. Ce sont de bons résultats (Observations N°s 7, 13, 14, 17, 19, 20).

— 3 malades (observations n°s 8, 10, 16) ont vu leurs symptômes seulement atténués par l'Hyposulfite de Choline. Il s'agit de trois éthyliques. L'un d'entre eux (observations n° 10) est un malade gastrectomisé, présentant une anxiété considérable. L'observation n° 16 concerne un malade gastrectomisé, qui a présenté un ictère par hépatite deux mois auparavant et qui conserve une splénomégalie importante. Il aurait été surprenant d'obtenir de meilleurs résultats sur de si « mauvais cas ».

— 2 malades enfin n'ont tiré aucun bénéfice de l'Hyposulfite de Choline. Chez l'un (obtservation n° 14) après une amélioration temporaire, les troubles digestifs se sont aggravés et ont nécessité l'arrêt de l'Ethionamide. Chez l'autre (observation n° 12) l'Hyposulfite de Choline n'a pas été toléré et a dû être arrêté ainsi que le 1314 Th.

En Conclusion :

L'Hyposulfite de Choline a guéri ou nettement amélioré 18 des 23 sujets qui présentaient des signes d'intolérance au 1314 Th.

Tableau VII

Amélioration de la Tolérance du 1314 Th chez 55 malades

Nombre de sujets traités par le 1314 Th	= 55
Nombre de sujets tolérants le 1314 Th	= 32 (soit 58 %)
Nombre de sujets dont l'intolérance au 1314 Th a été neutralisée par l'Hyposulfite de Choline	= 18 (soit 33 %)
Nombre de sujets intolérants au 1314 Th peu ou non améliorés par l'Hyposulfite de Choline	= 5 (soit 9 %)

Le tableau VII montre que l'utilisation de l'Hyposulfite de Choline permet que 91 % des sujets traités par l'Ethionamide tolèrent ce médicament alors que 52 % seulement des malades pouvaient le tolérer auparavant. Le pourcentage des abandons de traitement à l'Ethionamide pour intolérance est passé de 18 % à 9 %.

7) *Action de l'Hyposulfite de Choline sur les divers symptômes d'intolérance*

Le tableau V montre que l'Hyposulfite de Choline a une action variable sur les différents symptômes d'intolérance.

— L'action est remarquable sur les troubles digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, symptômes dyspeptiques. L'effet sur l'anorexie et sur les troubles du transit intestinal est moyen.

— L'action sur l'asthénie est importante.

— L'action sur les manifestations cutanéo-muqueuses est bonne.

Les brillants résultats obtenus sur les troubles d'intolérance digestive en particulier, se concrétisent par l'amélioration de l'état général et la courbe pondérale des malades, compte tenu des divers autres facteurs qui peuvent influer.

On a observé

une augmentation de poids pour 12 cas
une stabilisation de poids pour 8 cas
une perte de poids pour 3 cas

8) *Discussion des résultats obtenus*

Rappelons que nous avons mentionné dans notre étude la totalité des observations que nous avons pu faire au cours de ces huit derniers mois. C'est une garantie d'impartialité. Certains troubles sont transitoires. On pourrait donc objecter que avec ou sans remède palliatif ils auraient pu céder avec le temps. Chez 4 malades (observations n°s 3, 6, 15, 22) il semble s'agir d'épisodes transitoires de manifestations d'intolérance mais rien ne permet de l'affirmer. Par contre ,dans les 19 autres observations la chronologie des faits montre la persistance et souvent la ténacité des troubles observés.

— Les résultats n'ont pas été obtenus par diminution de la dose d'Ethionamide. Le tableau III montre que la dose quotidienne et la voie d'administration de l'Ethionamide au moment de la survenue des troubles et après leurs traitements par l'Hyposulfite de Choline sont identiques. Dans 18 cas, nous n'avons pas eu à modifier la voie d'administration du 1314 Th. Pendant la durée des troubles d'intolérance, nous nous sommes bornés dans quelques cas à interrompre l'administration d'Ethionamide pendant trois jours.

— Nous avons prescrit assez souvent un régime atoxique pendant la durée des troubles. Une psychothérapie active a surement contribué à renforcer l'action de l'Hyposulfite de Choline.

— Nous pouvons affirmer la nette supériorité de l'Hyposulfite de Choline sur les autres remèdes palliatifs parce que ce médicament a eu un effet très bénéfique sur 15 malades pour qui les autres palliatifs avaient été un échec complet (observations n°s 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 20). En effet, chez ces malades, ce n'est qu'après l'échec total des palliatifs courants, que nous avons administré l'Hyposulfite de Choline ; les autres remèdes palliatifs utilisés ont été les pansements gastriques, les antispasmodiques, les antihistaminiques, les neurosédatifs, les vitamines B et PP et enfin divers hépatoprotecteurs.

Cette méthode par comparaison nous permet d'affirmer que les symptômes n'étaient pas transitoires et que l'Hyposulfite de Choline a une action remarquable et constante sur les intolérances au 1314 Th.

9) *Mécanisme d'action de l'Hyposulfite de Choline*

Le mécanisme d'action de ce médicament est difficile à expliquer avec les seules données cliniques que nous possédons. Une expérimentation sur l'animal serait sans doute nécessaire. Elle déborde le cadre de cette étude clinique.

Il convient de rappeler que le métabolisme de l'Ethionamide dans l'organisme est encore inconnu. De même le mécanisme intime des manifestations d'intolérance demeure obscur. Il est probablement complexe. Molina (in La Sem. des Hôp., mai 1963) vient de publier une étude montrant que si certains symptômes sont dus à des avitaminoses (mais il n'a pu mettre en évidence biologiquement une avitaminose PP) d'autres sont dus à des carences et d'autres à des phénomènes allergiques. Le problème physiopathogénique demeure en suspens.

Pour notre part, nous pensons que l'Hyposulfite de Choline est le médicament le mieux adapté au traitement des troubles d'intolérance par la présence de ses deux constituants Hyposulfite et Choline.

— La Choline est utilisée couramment dans les cas de nausées et de vomissements d'origine hépato-biliaire, dans les syndromes de dyspepsie hyposthénique et en cas de constipation. On sait également qu'une partie des douleurs épigastriques est d'origine vésiculaire et que les gastrites sont fréquentes chez les malades atteints d'affections hépatiques chroniques. L'action de la Choline dans ces cas est manifeste (Waldemann et Findor in Méd. Klin., 55, 1960, p. 1.190).

— L'Hyposulfite de Choline a une action favorable sur les manifestations allergiques. Son action sur les troubles cutanéo-muqueux (acné) et son action antirhumatismale sont classiques. Or tous ces symptômes se rencontrent dans les intolérances à l'Ethionamide.

Une question se pose alors : l'Hyposulfite ou la Choline seuls n'ont-ils pas des propriétés équivalentes et peuvent-ils remplacer l'Hyposulfite de Choline ?

Nous avons donc fait les expériences suivantes : chez trois malades (observations n°s 1, 2 et 7) nous avons substitué l'Hyposulfite de Sodium I.V. à l'Hyposulfite de Choline après les avoir guéri de leurs troubles avec ce dernier. Chez deux malades les troubles d'intolérance se sont manifestés à nouveau et seule la reprise de l'Hyposulfite de Choline les a fait disparaître pour la deuxième fois.

— L'Hyposulfite de Magnésium s'est montré inefficace chez deux malades obs. n°s 13 et 12) qui ont vu leurs troubles améliorés par l'Hyposulfite de Choline.

— Le Citrate de Choline et le Sorbitol ont été nettement inefficaces dans deux cas (obs. n°s 8 et 18) alors que l'Hyposulfite de Choline a pu apporter une guérison totale dans un cas et une nette amélioration dans l'autre.

Il semble donc bien que l'Hyposulfite de Choline apporte des propriétés nouvelles par rapport à ces deux médicaments administrés séparément. De plus, sur un plan pratique, l'administration d'un seul médicament est bien préférable.

CONCLUSIONS

Ces observaions montrent clairement que l'Hyposulfite de Choline est une médicamentation polyvalente dont les propriétés ne résultent pas seulement d'une addition des actions propres de ses deux constituants mais d'une synergie médicamenteuse qui se traduit par un renforcement réciproque de l'action thérapeutique de chacun d'eux.

L'Hyposulfite de Choline a donc une activité spécifique sur les manifestations d'intolérance à l'Ethionamide. L'expérience née de 8 mois d'utilisation nous permet de dire que c'est le seul médicament palliatif qui possède une action aussi constante et aussi rapide sur les intolérances à l'Ethionamide.

CONCLUSIONS

Nous avons consacré ce travail à l'étude des manifestations d'intolérance à l'Ethionamide, manifestations que nous avons traitées avec succès par l'Hyposulfite de Choline. Les résultats très satisfaisants que nous avons obtenus nous ont amené à apporter notre modeste contribution au traitement des intolérances au 1314 Th.

En ce qui nous concerne, les phénomènes d'intolérance à l'Ethionamide se sont manifestés essentiellement sous forme de troubles digestifs de divers ordres : épigastralgies, nausées, vomissements, anorexie et troubles du transit intestinal. Fréquemment des manifestations cutanéo-muqueuses (acné - stomatite, prurit) et une asthénie psychique et physique s'associant aux symptômes digestifs. Cette symptomologie qui exige une discussion diagnostique serrée peut être cependant assez facilement imputée au 1314 Th. La fréquence de ces manifestations d'intolérance varie selon la voie d'administration utilisée mais leur nature demeure inchangée. Cette fréquence s'élève aussi parallèlement à l'augmentation de la dose quotidienne employée sans que l'on puisse noter toutefois un effet cumulatif du 1314 Th. Le métabolisme interne de l'Ethionamide dans l'organisme et le mécanisme des symptômes d'intolérance sont encore actuellement inconnus.

De nombreux traitements curatifs des intolérances ont été préconisés. Nous les avons essayés sans jamais en obtenir de résultats constants. Depuis huit mois, nous expérimentons l'Hyposulfite de Choline sur tous les cas d'intolérance observés dans notre sanatorium. Cette expérience s'est révélée particulièrement satisfaisante quant à l'utilisation de l'Hyposulfite de Choline. Nous avons acquis la certitude que l'Hyposulfite de Choline était douée d'une action très supérieure à celle des autres remèdes palliatifs classiques que nous avons utilisés sans résultats probants et en particulier à l'action des Hyposulfites de Sodium et de Magnésium et des sels de Choline utilisés séparément. Le traitement curatif des intolérances a consisté en :

— l'établissement d'une diététique hypotoxique

— la pratique d'une psychothérapie quotidienne

— la prescription d'Hyposulfite de Choline à la dose quotidienne de 1 g. 50 administrée en trois prises effectuées une demi-heure avant les repas, pendant une durée de 1 ou 2 mois.

Par ses deux constituants, l'Hyposulfite de Choline est le médicament le mieux adapté au traitement des diverses manifestations d'intolérance à l'Ethionamide. Il s'est montré parfaitement et rapidement efficace chez 78 % des sujets qui présentaient une intolérance. Le traitement au 1314 Th a pu ainsi être maintenu chez 91 % des sujets traités. Permettant donc d'appliquer ce tuberculostatique majeur qu'est l'Ethionamide à la plupart des malades qui en sont justiciables, l'utilisation de l'Hyposulfite de Choline nous a semblé assez digne d'intérêt pour constituer le sujet de notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anzano (O.) et Rocco (V.). — Les phénomènes d'intolérance à l'Ethionamide (*Arch. Tisiol, Mal. App. Resp.* 17 N° *12*, 1962.)

2. Auguste (C.), Paris (J.) et Claeys (C.). — Action des substances lipotropes sur les fractions lipides du sérum (*Rev. Int. d'Hepatologie*, Année 1951 n° *4*).

3. Brocard. — Discussion de la communication de R. Cohen et Coll. (*Rev. de Tub. et Pneumol.* - 1959 - *23*).

4. Brouet. — Thionamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique - Etude clinique (*Bull. Un. int. Tuberc.* 1958 - *28*).

5. Brouet (G.), Marche (J.), Rist (N.), Cherallier (J.) et Le Meur (G.). — Etude préliminaire de l'activité du Thionamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique (1314 Th) dans la tuberculose commune de l'homme (*Rev. de Tub. et Pneumol.* 1959, *23*).

6. Busset. — Données récentes de la littérature et recherches personnelles sur le métabolisme de la choline (*Rev. Méd. Liège, 6,* 1951).

7. Brouet (G.), Marche (J.), Chevallier (J.), Nicolle (M.-H.) et Nevot (P.). — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association d'Isoniazide et d'Ethionamide. (*Rev. de Tub. et Pneumol.* 1961, *25*).

8. Chambatte (Ch)., Pernod (J.), Moreau (A.). — L'expérimentation du Trécator à l'Hôpital Militaire Percy. (*Le Poumon et le Cœur,* 1959 - *15*).

9. Chambatte (Ch.), Pernod (J.), Moreau (A.), Bousquet (C.), Enjalbert (M.) et Ledente (A.). — Le Thionamide de l'acide alpha-éthyl-isocotinique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte. Etude de 48 cas traités pendant une période de deux à trois mois. (*Rev. de Tub. et Pneumol.*, 1959 - *23*).

10. Chevre (M^me^). — Contribution à l'étude de l'Ethionamide dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse de Médecine - Rennes* 1961.

11. Chicou (J.), Hetricle (G.), Lahlou (M.), Le Hir (M.), Mercier (A.), Neel (R.), Rist (N.) et Vincent (J.). — Enquête contrôlée sur trois types de traitement per os de la tuberculose pulmonaire, réalisée au Maroc, à Tanger. Premiers résultats après 1 an d'observation. (*Rev. de Tub. et Pneumol.* 1961, *25*).

12. Cohen (R.) et les Médecins du Sanatorium des Etudiants et du Dispensaire Guy Renard. — Etude à court terme des traitements par le 1314 Th (*Rev. de Tub. et Pneumol.* 1959 - *23*).

13. Colas (A.). — Etude à court terme du traitement de la Tuberculose par l'Ethionamide. - *Thèse de Médecine - Lyon* 1960.

14. Cottet. — Le Chlorhydrate de Choline en hépatologie (*Rev. Foie, 7,* 1948).

15. Dugois (P.), Macary (C.) et Colomb (L.). — Acné et lucite des mains traitée par le 1314 Th. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. - Lyon méd. n° 48,* 1959).

16. Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.) et Macquet (V.). — Les Perfusions d'Ethionamide dans le traitement de la Tuberculose Pulmonaire. (*Rev. de Tub. et Pneumol. 28* - 1962).

17. Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.), Fournier (P.) et Macquet (V.). — Notre expérience du 1314 Th (Trécator) dans le traitement de la Tuberculose pulmonaire. (*Lille médic.*, 1960, *Tome V n° 1*).

18. Grumbach (M^me^). — Le traitement de la tuberculose expérimentale de la souris par l'association I.N.H. - Ethionamide à différentes doses. Applications des résultats à la posologie clinique. (*Rev. de Tub et Pneumol.* 1961, *25*).

19. Joly (H.) et Scherding (J.-P.). — Le 1314 Th dans la chirurgie de la Tuberculose pulmonaire. (*La Presse Méd. n°* 43, *19* - 9 - 1963).

20. Kipping. — La thérapeutique cholinique dans l'Hépatite virale. (*Dtsch. Med. Wschr., 76,* 1951).

21. Lemenager (J.). — Place de l'Ethionamide en Phtisiologie (*Cahiers du Collège de Médecine* - 1961, *n° 8, Phtisiologie.*)

22. Martinet (H.). — L'Hyposulfite de Soude dans le traitement des ictères infectieux. (*Thèse de Médecine, Paris* 1934).

23. Molina (C.), Costagliola (M.) et Goujon (M.). — Note sur les résultats du traitement par le 1314 Th des tuberculoses pulmonaires chroniques. (*Journ. Pneumo. Phtisiol. Afrique du Nord,* 1960, *9, Numéro spécial*).

24. Nguyen Duong Don. — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par association de l'Isoniazide et de l'Ethionamide. - *Thèse de Médecine - Paris* 1961.

25. Ott. — La Choline et les résultats de son emploi dans les affections hépatiques (*Dtsch. Méd. Wschr 75,* 1960).

26. Ridec (R.-W.), Stewart (S.-M.) et Sommer (A.-R.). — L'Ethionamide. (*Brits. Med. J.*, 1960, *1*).

27. Rist (N.). — Le traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire par l'association I.N.H. - 1314. Les enseignements de l'expérience de Tanger. (*Rev. de Tub. et Pneumol. n° 7,* 1962).

28. Rist (N.). — L'activité antituberculeuse de l'Ethionamide - Etude expérimentale et clinique. (*Progrès de l'Exploration de la Tuberculose.* 1960).

29. Rist (N.). — Le Thionamide de l'acide alpha-éthyl-isonicotinique. (*Bull. Un. Int. Tub.* 1958, *8*).

30. Rist (N.), M^me^ Grumbach (F.) et Libermann (D.). — Un nouveau médicament antituberculeux le Thionamide alpha-éthylisonicotinique ou 1314 Th (*La Presse Méd. - 67 - n°* 16, *mars* 1963).

31. Rist (N.), Grumbach (F.), Libermann (D.), Moyeux (M.), Cals (S.) et Clavel (S.). — Un nouveau médicament antituberculeux actif sur les bacilles isoniazido-résistants : le Thionamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique. Etude expérimentale (*Rev. de Tub. et Pneumol.* 1955. *22,* 278).

32. Routter (J.), Le Cam (J.), Martin (H.) et Cerati (P.). — Amélioration de la tolérance digestive à l'Ethionamide par l'administration simultanée de Sorbitol. (*Soc. de Pneumo-Phtis. du Sud-Est* - 29 *mars* 1960).

33. Sacco (F.), Battistella (E.), Guala (B.), Guerra (P.) et Sesta (L.). — Association de l'Ethilisothiamide et de la Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Minverva Méd., 53,* n° 81, 10-10-1962.)

34. Saint-Fuscien (de). — Etude expérimentale pharmacologique et clinique de l'Hyposulfite de Choline. (*Thèse de Médecine* - Paris, 1956.)

35. Scherding (J.-P.). — Bilan clinique après un an d'utilisation du 1314 Th dans la station de Passy. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Passy,* 1959, *25.*)

36. Somner (A.-R.), Ross (J.-D.), Mac Leod (H.-M.), Stewar (S.-M.), Horne (N.-W.) et Crofton (J.-W.). — « 1314 Th » in pulmonary tuberculosis. (*Brit. Med. J.*, 1959, n° 5.120, p. 486.)

37. Tacquet (A.) et Macquet (V.). — Résultats après trois à six mois de traitement de l'utilisation d'un dérivé soluble de l'Ethionamide par voie I.V. dans la thérapeutique de la Tuberculose pulmonaire. (*Rev. de Tub. et Pneumol.*, 1961, 25.)

38. Tacquet (A.), Macquet (V.) et Gernez-Rieux (Ch.). — Sur un nouveau procédé d'administration de l'Ethionamide. (*Rev. de Tub. et Pneumol.*, 1961, 25.)

39. Veran (P.), Moigneteau, Cottin, Clouard, Dubigeon. — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par les perfusions d'Ethionamide et d'I.N.H. (*Presse Méd.*, 1962, 33, p. 1.608.)

40. Veran (P.), Moigneteau (C.) et Cottin (Nantes). — Les perfusions de l'Ethionamide avec antibiothérapie associée dans le traitement d'attaque des tuberculoses récentes. Tolérance et résultats (*Rev. de Tub. et Pneumol.*, n° 7-8, 1962.)

41. Veran (P.), Moigneteau (C.), Trichereau (R.) et Rist (N.). — Le 1314 Th ou Thionamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique dans le traitement de la tuberculose cavitaire. (*Rev. de Tub.*, 1959, 23.)

42. Veran (P.), Rist (N.), Trichereau (R.), Moigneteau (C.), Tostivint (Y.), Guenego (A.) et Blain (C.). — Un nouveau médicament antituberculeux : Le Thionamide de l'acide alpha-éthylisonicotinique ou 1314 Th dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Presse Méd.*, 1959, 67.)

43. Veran (P.), Moigneteau (C.), Geffriaud (M.), Trichereau (R.) et Cordier (M.). — L'Ethionamide (1314 Th) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Sa place possible près de l'isoniazide dans la thérapeutique d'attaque (*Presse Méd.*, 69, n° 1, p. 30, 7-1-61.)

44. Vidal (J.) et Guin (J.-J.). — La Triade Pellagroïde au cours du traitement par le 1314 Th et un traitement par la vitamine PP. (*Le Poumon et le Cœur*, n° 4, 1962.)

45. De Voogd (A.) et Mouney (M.). — Essai clinique de démembrement des incidents dus à l'I.N.H., au 1314 Th, au P.A.S. dans leurs différentes associations. Conclusions pratiques. (*Le Poumon et le Cœur*, 5.)

46. De Voogd (A.) et Mouney (M.). — Intérêt du traitement de la Primo-infection tuberculeuse sévère par l'association I.N.H., Ethionamide (1314 Th). Rôle de l'avitaminose PP dans la genèse des incidents thérapeutiques. Possibilités de prévention. (*Rev. de Tub. et Pneumol.*, 1961, 25.)

47. Waldmann (K.) et Findor (J.-A.). — La gastrite des malades atteints d'affections hépatiques chroniques. (*Méd. Klin*, 55, 1960.)

Vu :

Le Président de Thèse,
Professeur E. ARON.

Vu :

le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie
de Tours,
Professeur E. ARON.

Vu :
et permis d'imprimer :

Le Recteur
de l'Académie d'Orléans,
G. ANTOINE.